



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) **PI0620090-7 A2**

(22) Data de Depósito: 28/11/2006
(43) Data da Publicação: 01/11/2011
(RPI 2130)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 487/04
A61K 31/5517
A61P 35/00

(54) **Título:** DIAZEPINONAS

(30) **Prioridade Unionista:** 22/12/2005 DE 10 2005 061 655.0

(73) **Titular(es):** Merck Patent GmbH

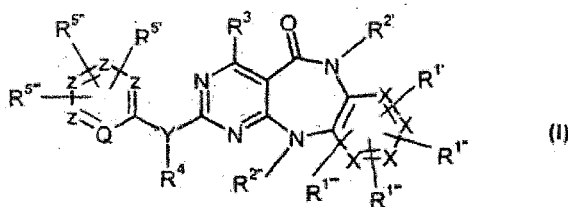
(72) **Inventor(es):** Andree Blaukat, Christina Esdar, Dirk Finsinger, Hartmut Greiner, Lars Thore Burgdorf, Melanie Schultz

(74) **Procurador(es):** Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) **Pedido Internacional:** PCT EP2006011411 de 28/11/2006

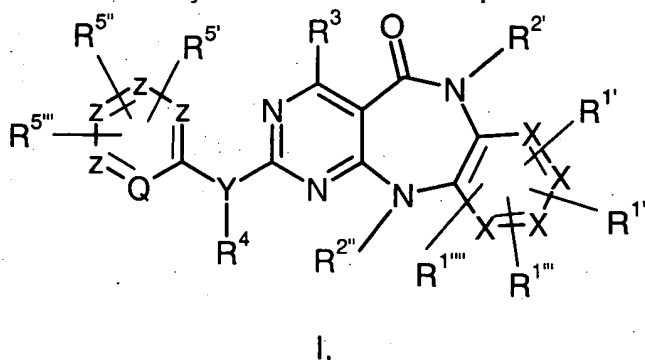
(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/079826de 19/07/2007

(57) **Resumo:** DIAZEPINONAS. A presente invenção refere-se a compostos da fórmula (1), para a preparação e uso dos mesmos para a preparação de um medicamento para o tratamento de doenças, em particular tumores e/ou doenças no desenvolvimento ou curso das quais as cinases estão envolvidas.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "DIAZEPINO-
NAS".

A presente invenção refere-se a compostos da fórmula I



em que

5 $R^1, R^{1'}, R^{1''}, R^{1'''}, R^3, R^4, R^5, R^{5'}, R^{5''}$

cada qual, independentemente um do outro, denota H, A, R^6 , Ar, OR^6 , SR^6 , OAr, SAr, $N(R^6)_2$, NHAr, Hal, NO_2 , CN, $(CH_2)_mCOOR^6$, $(CH_2)_mCOOAr$, $(CH_2)_mCON(R^6)_2$, $(CH_2)_mCONAAr$, COA, COR^6 , COAr, $S(O)_mA$, $S(O)_mAr$, NACOA, NACOA, NASO₂A, NASO₂Ar, NHCOA, NHCO-
10 Ar, NHCON(R⁶)₂, NHCONHA, NHCONHAr, SO₂N(R⁶)₂, SO₂NAAr, M(CH₂)_nN(R⁶)₂, M(CH₂)_nNAR⁶, M(CH₂)_nNA₂, M(CH₂)_n(R⁶)_n, M(CH₂)_n(R⁶)_n, M(CH₂)_n(R⁶)_n, M(CH₂)_n(R⁶)_n, M(CH₂)_n-oxopiperazina, M(CH₂)_n-oxomorfolina, M(CH₂)_n-oxopirrolidina, M(CH₂)_nC(CH₃)_n(CH₂)_nN(R⁶)₂, M(CH₂)_nM(R⁶)_nSO_mA, M(CH₂)_nM(R⁶)_nSO_mM(R⁶)_n, M(CH₂)_nM(R⁶)_nSO_mAr, (CH₂)_nM(R⁶)_nSO_mA, (CH₂)_nM(R⁶)_nSO_mM(R⁶)_n, (CH₂)_nM(R⁶)_nSO_mAr, M(CH₂)_nSO_mA, M(CH₂)_nSO_mN(R⁶)_nA, M(CH₂)_nSO_mAr, (CH₂)_nSO_mA, (CH₂)_nSO_mM(R⁶)_n, (CH₂)_nSO_mAr,
15

onde dois radicais adjacentes $R^1, R^{1'}, R^{1''}$ ou $R^{1'''}$ podem formar um carbo- ou heterociclo de cinco ou seis membros, saturado ou insaturado que é opcionalmente mono- ou dissubstituído por M com um outro,
20

$R^2, R^{2'}$ cada qual, independentemente um do outro, denota R^6 ,

R^6 denota H, Hal, OH, CN, NH₂, NO₂, SO₂, alquila não ramificada ou ramificada tendo 1 a 4 átomos de C, em que um grupo CH₂ pode ser substituído por um átomo de O ou S e/ou por um grupo NH, NA, CONH, NHCO ou -CH=CH- e/ou, além disso, 1 a 4 átomos de H podem ser substituídos por Hal, e em que um grupo CH₃ pode ser substituído por Hal, OH, CN,
25

NH_2 , NHR^7 , NR^7_2 , NO_2 ou SO_2 , onde R^7 = metila ou etila, onde dois radicais R^6 , juntamente com o átomo ao qual eles são ligados, podem formar um carbo- ou heterociclo de cinco ou seis membros saturado ou insaturado,

n denota 0, 1, 2, 3, 4 ou 5,

m denota 0, 1 ou 2,

A denota alquila não ramificada, ramificada ou cíclica tendo 1 a 14 átomos de C, em que um ou dois grupos CH_2 podem ser substituídos por um átomo O ou S e/ou por um NH, CONH, NHCO, CO ou $-\text{CH}=\text{CH}-$ e/ou, além disso, 1 a 7 átomos de H podem ser substituídos por Hal, e em que um ou dois grupos CH_3 podem ser substituídos por R^6 ,

Ar denota um homo- ou heterociclo aromático mono- ou bicíclico tendo 1 a 4 átomos de N, O e/ou S e 5 a 10 átomos de esqueleto, que podem ser não substituídos ou mono-, di- ou trissubstituídos por carbonila, oxigênio, Hal, A, OH, OA, NH_2 , NHA, NA_2 , NO_2 , CN, OCN, SCN, COOH, COO-A, CONH₂, CONHA, CONA₂, NHCOA, NHCONH₂, NHSO₂A, CHO, COA, SO₂NH₂ e/ou $\text{S}(\text{O})_m\text{A}$,

Hal denota F, Cl, Br ou I,

X denota CR^1 , CHR^1 , N, NR^1 , O ou S, onde pelo menos um grupo X em cada composto da fórmula I é CR^1 ou CHR^1 e onde além disso um grupo O ou S não é ligado diretamente a um grupo N, NR^1 , O ou S,

Y denota NR^4 , O ou S,

Z denota CR^5 , CHR^5 , N, NR^5 , O ou S, onde pelo menos dois grupos Z em cada composto da fórmula I são CR^5 ou CHR^5 e onde além disso um grupo O ou S não é ligado diretamente a um Grupo N, NR^5 , O ou S,

Q denota CR^5 , CHR^5 , ou uma ligação,

M denota NH, O, S e

----- denota uma ligação simples ou dupla,

e sais farmaceuticamente aceitáveis, derivados, solvatos e estereoisômeros destes, incluindo misturas destes em todas as relações .

Descobriu-se que os compostos da fórmula I são capazes de inibir, regular e/ou modular a transdução de sinal mediada por cinases. Em particular, os compostos de acordo com a invenção são adequados como

inibidores de cinases. Desse modo, medicamentos e composições farmacêuticas de acordo com a invenção podem ser eficazmente empregados para o tratamento de doenças que são causadas, mediadas e/ou propagadas por cinases e/ou por transdução de sinal mediada por cinase. Desse modo, os compostos de acordo com a invenção são adequados para o tratamento e profilaxia de câncer, crescimento de tumor, arteriosclerose, retinopatia diabética, doenças inflamatórias, psoríase e similares em mamíferos.

Antecedentes da invenção

Câncer é uma doença cujas causas devem ser observadas, entre outras coisas, em transdução de sinal atrapalhada. Em particular, transdução de sinal desregulada por meio de cinases desempenha um papel central no desenvolvimento, crescimento e disseminação de câncer (Blume-Jensen, P. e T. Hunter, Nature 411: 355-365, 2001; Hanahan D. e R. A. Weinberg, Cell 100:57-70, 2000). Várias cinases receptoras e cinases citoplasmáticas e a ligação dos fatores de crescimento a eles podem desse modo estar envolvida na apoptose desregulada, invasão de tecido, metástase e geralmente em mecanismos de transdução de sinal que induzem ao câncer.

Como já mencionado, um dos principais mecanismos pelos quais a regulação celular é afetada é a transdução de sinais extracelulares através membrana que por sua vez modula as séries de reação bioquímicas dentro da célula. A fosforilação de proteína representa um curso pelo qual os sinais intracelulares são propagados de molécula a molécula resultando finalmente em uma resposta celular. Estas cascatas de transdução de sinal são altamente reguladas e freqüentemente influenciam um ao outro, como é evidente a partir da existência de muitas proteína cinases bem como fosfatases. A fosforilação de proteínas ocorre em resíduos de serina, treonina ou tirosina, e as proteína cinases foram, portanto, classificadas de acordo com sua especificidade do sítio de fosforilação em serina/treonina cinases e tirosina cinases. Uma vez que a fosforilação é um processo muito difundido dentro das células e uma vez que os fenóticos celulares são amplamente influenciados pela atividade destas séries de reação, é atualmente acreditado que um grande número de condições e/ou doenças são atribuíveis a ati-

vação aberrante ou mutações funcionais nos componentes moleculares de cascatas de cinase. Conseqüentemente, atenção considerável foi dedicada à caracterização destas proteínas e compostos que são capazes de modular sua atividade (vide artigo de revisão: Weinstein-Oppenheimer e outro, Pharma. & Therap. 88:229-279, 2000). Várias possibilidades para a inibição, regulação e modulação de cinases abrangem, por exemplo, a provisão de anticorpos, ribozimas anti-sentido e inibidores. Em pesquisa de oncologia, tirosina cinases, em particular, foram até agora consideradas como alvos altamente promissores. Desse modo, numerosas moléculas pequenas sintéticas estão passando por desenvolvimento clínico como inibidores de tirosina cinase para o tratamento de câncer, por exemplo, Iressa® ou Gleevec®. Entretanto, numerosos problemas, tais como efeitos colaterais, dosagem, resistência do tumor, especificidade do tumor e seleção do paciente, ainda devem ser solucionados aqui.

Serina/treonina cinases são uma classe de enzimas que catalizam a transferência do fosfato terminal de trifosfato de adenosina para resíduos de serina ou treonina em substratos de proteína. É suposto que serina/treonina cinases, através de fosforilação de substrato, desempenham um papel crucial em transdução de sinal para diversas funções celulares. Embora os mecanismos precisos de transdução de sinal sejam não estejam ainda claros, foi mostrado que as serina/treonina cinases, além das tirosina cinases, são importantes fatores em proliferação celular, carcinogênese e diferenciação celular. Elas podem, portanto, estar envolvidas em doenças tais como câncer, psoríase e reações hiperimunes.

A presente invenção agora refere-se a compostos da fórmula I, preferivelmente como reguladores, moduladores ou inibidores de proteína cinases, em particular do tipo serina/treonina cinase, que incluem, entre outras coisas, cinase dependente de fosfoinosítideo (PDK). Os compostos de acordo com a invenção são particularmente eficazes na inibição de serina/treonina cinase PDK1.

A PDK1 fosforila e ativa um subgrupo da família AGC proteína cinase, compreendendo as isoformas PKB, SGK, S6K e PKC. Estas cinases

estão envolvidas na série de reação de transdução de sinal PI3K e funções celulares básicas de controle, tais como sobrevivência, crescimento e diferenciação. PDK1 é desse modo, um importante regulador de diversos efeitos metabólicos, proliferativos e de sustentação da vida.

5 Doenças causadas por proteína cinases, tais como PDK1, são caracterizadas por atividade anômala ou hiperatividade de tais proteínas cinases. A atividade anômala refere-se a: (1) a expressão em células que
10 usualmente não expressam estas proteína cinases; (2) expressão de cinase aumentada que resulta em proliferação celular indesejada, tal como câncer; (3) atividade de cinase aumentada que resulta em proliferação celular inde-
15 sejada, tal como câncer, e/ou em hiperatividade das proteína cinases correspondentes. Hiperatividade refere-se ou à amplificação do gene que codifica uma certa proteína cinase ou a geração de um nível de atividade que pode estar correlacionado com uma doença de proliferação celular (isto é, a
20 severidade de um ou mais sintomas da doença de proliferação celular aumenta com o nível de cinase crescente), a biodisponibilidade de uma proteína cinase pode também ser influenciada pela presença ou ausência de um
25 grupo de proteínas de ligação desta cinase.

No caso de PDK1, atividade anômala dos substratos PKB e S6K
20 desta cinase foi observada em um grande número de tipos de câncer que exibem mutação de ponto do gene PTEN, que resulta em proliferação descontrolada e uma taxa de sobrevivência aumentada. Inibidores de PDK1 devem, portanto, provar-se vantajosos no tratamento de células de câncer com AGC cinases constitutivamente ativadas.

25 Inibidores de PDK1 são descritos, por exemplo, no WO 04/048343 ou WO 05/054238.

Os tipos mais importantes de câncer que podem ser tratados usando um composto de acordo com a invenção incluem câncer colorretal, câncer de pulmão de célula pequena, câncer de pulmão de célula não-
30 pequena, mieloma múltiplo bem como carcinoma de célula renal e carcinoma de endométrio, particularmente também tipos de câncer em que PTEN é mutado, entre outros, o câncer de mama, câncer de próstata e glioblastoma.

Além disso, os compostos de acordo com a invenção podem ser usados para obter efeitos aditivo ou sinérgicos em certas quimioterapias e radioterapias de câncer existentes e/ou restauram a eficácia de certas quimioterapias e radioterapias de câncer existentes.

5 Uma série de diazepinonas foi descrita como inibidores de cinase no WO 04/076424.

A invenção foi agora baseada no objetivo de descobrir outras diazepinonas tendo propriedades terapêuticas vantajosas que podem ser usadas para a preparação de medicamentos.

10 Descrição da invenção

Descobriu-se que os compostos da fórmula I e sais destes têm propriedades farmacológicas muito valiosas, ao mesmo tempo que sendo bem tolerados. Em particular, descobriu-se que os compostos da fórmula I de acordo com a invenção surpreendentemente são inibidores eficazes de
15 cinase inhibitors, exibindo, em particular, uma ação de inibição da serina/treonina cinase e particularmente uma ação de inibição de PDK1.

Em geral, todos os radicais que ocorrem mais do que uma vez podem ser idênticos ou diferentes, isto é, são independentes um do outro. Acima e abaixo, os radicais e parâmetros têm os significados indicados para
20 a fórmula I, a menos que expressamente indicado de outro modo. Consequentemente, a invenção refere-se, em particular, aos compostos da fórmula I em que pelo menos um dos referidos radicais tem um dos significados preferidos indicados abaixo.

Hal denota flúor, cloro, bromo ou iodo, em particular flúor ou clo-
25 ro.

A denota alquila, sendo não ramificada (linear), ramificada ou cíclica, e tendo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 ou 14 átomos de C.

Desse modo, A denota, por exemplo, metila, além disso, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, sec-butila ou terc-butila, além disso, tam-
30 bém pentila, 1-, 2- ou 3-metilbutila, 1,1-, 1,2- ou 2,2-dimetilpropila, 1-etilpropila, hexila, 1-, 2-, 3- ou 4-metilpentila, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- ou 3,3-dimetilbutila, 1- ou 2-etilbutila, 1-etil-1-metilpropila, 1-etil-2-metilpropila,

1,1,2- ou 1,2,2-trimetilpropila, linear ou ramificada heptila, octila, nonila ou decila.

A preferivelmente denota alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de C, em que um ou dois grupos CH_2 podem ser substituídos por átomos de O ou S e/ou por grupos NH, NA, CONH, NHCO ou $-\text{CH}=\text{CH}-$ e/ou além disso 1 a 7 átomos de H podem ser substituídos por F e/ou Cl, tal como, por exemplo, metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, sec-butila, terc-butila, pentila, hexila, trifluorometila, pentafluoroetila, 1,1-difluorometila, 1,1,1-trifluoroetila, metóxi, etóxi, n-propóxi, isopropóxi, n-butóxi, isobutóxi, sec-butóxi ou terc-butóxi, e em que um ou dois grupos CH_3 podem ser substituídos por NH_2 , NAH, NA_2 ou CN, tal como, por exemplo, N, N'-dimetilaminoalquila ou cianoalquila.

Cicloalquila ou alquila cíclica preferivelmente denota ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila ou cicloeptila.

Ar denota, por exemplo, não substituída fenila, naftila ou bifenila, além disso, preferivelmente, por exemplo, fenila, naftila ou bifenila, cada dos quais é mono-, di- ou trissubstituído por A, flúor, cloro, bromo, iodo, hidroxila, metóxi, etóxi, propóxi, butóxi, pentilóxi, hexilóxi, nitro, ciano, formila, acetila, propionil, trifluorometila, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, benzilóxi, sulfonamido, metilsulfonamido, etilsulfonamido, propilsulfonamido, butilsulfonamido, dimetilsulfonamido, fenilsulfonamido, carboxila, metoxicarbonila, etoxicarbonila, aminocarbonila.

Ar além disso, denota fenila, o-, m- ou p-tolila, o-, m- ou p-etilfenila, o-, m- ou p-propilfenila, o-, m- ou p-isopropilfenila, o-, m- ou p-terc-butilfenila, o-, m- ou p-hidroxifenila, o-, m- ou p-nitrofenila, o-, m- ou p-aminofenila, o-, m- ou p-(N-metilamino)fenila, o-, m- ou p-(N-metilaminocarbonil)fenila, o-, m- ou p-acetamidofenila, o-, m- ou p-metoxifenila, o-, m- ou p-etoxifenila, o-, m- ou p-etoxicarbonilfenila, o-, m- ou p-(N,N-dimetilamino)fenila, o-, m- ou p-(N,N-dimetilaminocarbonil)fenila, o-, m- ou p-(N-etilamino)fenila, o-, m- ou p-(N,N-dietilamino)fenila, o-, m- ou p-fluorofenila, o-, m- ou p-bromofenila, o-, m- ou p-clorofenila, o-, m- ou p-(metilsulfonamido)fenila, o-, m- ou p-(metilsulfonil)fenila, ainda preferivel-

mente 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- ou 3,5-difluorofenila, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- ou 3,5-diclorofenila, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- ou 3,5-dibromofenila, 2,4- ou 2,5-dinitrofenila, 2,5- ou 3,4-dimetoxifenila, 3-nitro-4-clorofenila, 3-amino-4-cloro-, 2-amino-3-cloro-, 2-amino-4-cloro-, 2-amino-5-cloro- ou 2-amino-6-clorofenila, 2-nitro-4-N,N-dimetilamino- ou 3-nitro-4-N,N-dimetilaminofenila, 2,3-diaminofenila, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- ou 3,4,5-triclorofenila, 2,4,6-trimetoxifenila, 2-hidróxi-3,5-diclorofenila, p-iodofenila, 3,6-dicloro-4-aminofenila, 4-fluoro-3-clorofenila, 2-fluoro-4-bromofenila, 2,5-difluor-4-bromofenila, 3-bromo-6-metoxifenila, 3-cloro-6-metoxifenila, 3-cloro-4-acetamidofenila, 3-fluoro-4-metoxifenila, 3-amino-6-metilfenila, 3-cloro-4-acetamidofenila ou 2,5-dimetil-4-clorofenila.

Ar além disso, denota 2- ou 3-furila, 2- ou 3-tienila, 1-, 2- ou 3-pirrolila, 1-, 2, 4- ou 5-imidazolila, 1-, 3-, 4- ou 5-pirazolila, 2-, 4- ou 5-oxazolila, 3-, 4- ou 5-isoxazolila, 2-, 4- ou 5-tiazolila, 3-, 4- ou 5-isotiazolila, 2-, 3- ou 4-piridila, 2-, 4-, 5- ou 6-pirimidinila, 2-, 3-, 5-, ou 6-pirazin-1- ou 4-ila, além disso, preferivelmente 1,2,3-triazol-1-, -4- ou -5-ila, 1,2,4-triazol-1-, -3- ou 5-ila, 1- ou 5-tetrazolila, 1,2,3-oxadiazol-4- ou -5-ila, 1,2,4-oxadiazol-3- ou -5-ila, 1,3,4-tiadiazol-2- ou -5-ila, 1,2,4-tiadiazol-3- ou -5-ila, 1,2,3-tiadiazol-4- ou -5-ila, 3- ou 4-piridazinila, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- ou 7-indolila, 2-, 3-, 4- ou 5-isoindolila, 2-, 6-, ou 8-purinila, 1-, 2-, 4- ou 5-benzimidazolila, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- ou 7-benzopirazolila, 2-, 4-, 5-, 6- ou 7-benzoxazolila, 3-, 4-, 5-, 6- ou 7- benzisoxazolila, 2-, 4-, 5-, 6- ou 7-benzotiazolila, 2-, 4-, 5-, 6- ou 7-benzisotiazolila, 4-, 5-, 6- ou 7-benz-2,1,3-oxadiazolila, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- ou 8-isoquinolinila, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- ou 8-quinolinila, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- ou 8-quinazolinila, 5- ou 6-quinoxalinila, 4-, 5-, ou 6-ftalazinila, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- ou 8-2H-benzo-1,4-oxazinila, ainda preferivelmente 1,3-benzodioxol-5-ila, 1,4-benzodioxan-6-ila, 2,1,3-benzotiadiazol-4- ou -5-ila ou 2,1,3-benzoxadiazol-5-ila, cada dos quais é não substituído ou mono-, di- ou tris-substituído, por exemplo, por carbonila, oxigênio, F, Cl, Br, metila, etila, propila, fenila, benzila, -CH₂-cicloexila, hidroxila, metóxi, etóxi, amino, metilamino, dimetilamino, nitro, ciano, carboxila, metoxicarbonila, aminocarbonila, metilaminocarbonila, dimetilaminocarbonila, acetamino, ureído, metilsulfoni-

lamino, formila, acetila, aminossulfonila e/ou metilsulfonila.

Os radicais heterocíclicos podem também ser parcialmente ou totalmente hidrogenados e também denotam, por exemplo, 2,3-diidro-2-, -3-, -4- ou -5-furila, 2,5-diidro-2-, -3-, -4- ou -5-furila, tetraidro-2- ou -3-furila, 1,3-dioxolan-4-ila, tetraidro-2- ou -3-tienila, 2,3-diidro-1-, -2-, -3-, -4- ou -5-pirrolila, 2,5-diidro-1-, -2-, -3-, -4- ou -5-pirrolila, 1-, 2- ou 3-pirrolidinila, tetraidro-1-, -2- ou -4-imidazolila, 2,3-diidro-1-, -2-, -3-, -4- ou -5-pirazolila, tetraidro-1-, -3- ou -4-pirazolila, 1,4-diidro-1-, -2-, -3- ou -4-piridila, 1,2,3,4-tetraidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- ou -6-piridila, 2-, 3-, 5- ou 6-piperidin-1 ou 4-ila, 2-, 3- ou 4-morfolinila, tetraidro-2-, -3- ou -4-piranila, 1,4-dioxanila, 1,3-dioxan-2-, -4- ou -5-ila, hexaidro-1-, -3- ou -4-piridazinila, hexaidro-1-, -2-, -4- ou -5-pirimidinila, 1-, 2- ou 3-piperazinila, 1,2,3,4-tetraidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- ou -8-quinolila, 1,2,3,4-tetraidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- ou -8-isoquinolila, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- ou 8- 3,4-diidro-2H-benzo-1,4-oxazinila, ainda preferivelmente 2,3-metilenodioxifenila, 3,4-metilenodioxifenila, 2,3-etilenodioxifenila, 3,4-etilenodioxifenila, 3,4-(difluorometilenodioxi)fenila, 2,3-diidrobenzofuran-5- ou 6-ila, 2,3-(2-oxometilenodioxi)fenila ou também 3,4-diidro-2H-1,5-benzodioxepin-6- ou -7-ila, além disso, preferivelmente 2,3-diidrobenzofuranila ou 2,3-diidro-2-oxofuranila.

O termo "substituído" preferivelmente refere-se à substituição pelos substituintes acima mencionados, onde uma pluralidade de diferentes graus de substituição é possível, a menos que de outro modo indicado.

Todos os sais fisiologicamente aceitáveis, derivados, solvatos e estereoisômeros destes compostos, incluindo misturas destes em todas as relações, são também de acordo com a invenção.

Os compostos da fórmula I podem ter um ou mais centros de quiralidade. Eles podem conseqüentemente ocorrer em várias formas enantioméricas e ser em forma racêmica ou opticamente ativa. A invenção, portanto, também refere-se às formas opticamente ativas (estereoisômeros), os enantiômeros, os racematos, os diastereômeros e hidratos e solvatos destes compostos.

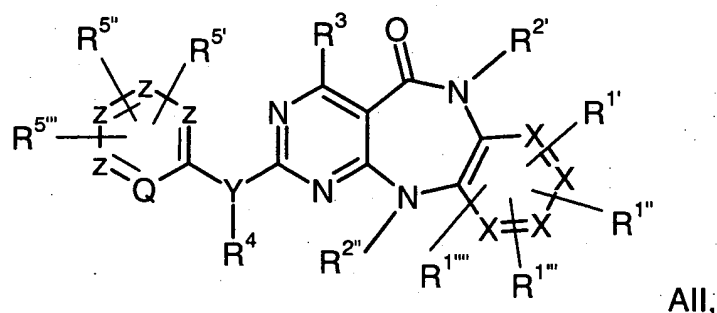
Visto que a atividade farmacêutica dos racematos ou estereoi-

sômeros dos compostos de acordo com a invenção podem diferir, pode ser desejável usar os enantiômeros. Nestes casos, o produto final ou mesmo os intermediários podem ser separados em compostos enantioméricos por medidas químicas ou físicas conhecidas pela pessoa versada na técnica ou mesmo empregados no estado em que se encontram na síntese.

No caso de amins racêmicas, diastereômeros são formados da mistura por reação com um agente de resolução oticamente ativo. Exemplos de agentes de resolução adequados são ácidos oticamente ativos, tal como as formas R e S de ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico, aminoácidos adequadamente N-protégidos (por exemplo, N-benzoilprolina ou N-benzenossulfonilprolina), ou os vários ácidos canforsulfônicos oticamente ativos. Também vantajoso é a resolução de enantiômero cromatográfica com o auxílio de um agente de resolução oticamente ativo (por exemplo, dinitrobenzoilfenilglicina, triacetato de celulose ou outros derivados de carboidratos ou polímeros de metacrilato quiralmente derivatizados imobilizados sobre sílica-gel). Eluentes adequados para este propósito são misturas de solvente aquosas ou alcoólicas, tal como, por exemplo, hexano/isopropanol/acetonitrila, por exemplo, na relação 82:15:3.

Um método elegante para a resolução de racematos contendo grupos de éster (por exemplo, acetil ésteres) é o uso de enzimas, em particular esterases.

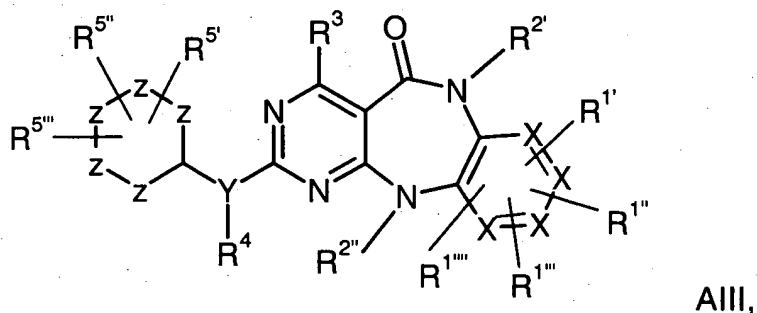
Um grupo preferido de compostos da fórmula I conforma-se com a fórmula All



em que R^{1'}, R^{1''}, R^{1'''}, R^{1''''}, R^{2'}, R^{2''}, R³, R⁴, R^{5'}, R^{5''}, R^{5'''}, R⁶, Q, X, Y e Z têm o significado indicado para a fórmula I, e sais farmaceuticamente aceitáveis, derivados, solvatos e estereoisômeros destes, incluindo misturas destes em

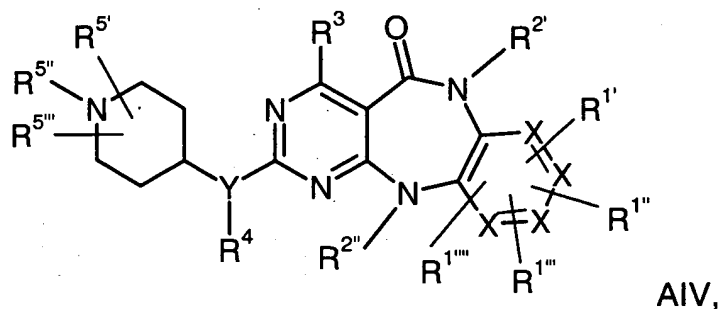
todas as relações .

Um outro grupo preferido de compostos da fórmula I conform-se com a fórmula AIII



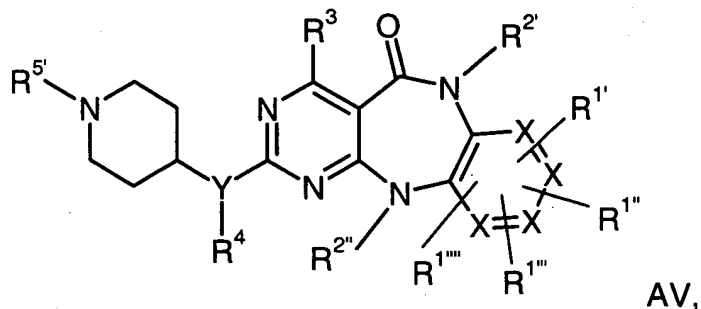
- 5 em que R^{1'}, R^{1''}, R^{1'''}, R^{1''''}, R^{2'}, R^{2''}, R³, R⁴, R^{5'}, R^{5''}, R^{5'''}, R⁶, X, Y e Z têm o significado indicado para a fórmula I, e sais farmacologicamente aceitáveis, derivados, solvatos e estereoisômeros destes, incluindo misturas destes em todas as relações .

Um outro grupo preferido de compostos da fórmula I conforma-se com a fórmula AIV



- 10 em que R^{1'}, R^{1''}, R^{1'''}, R^{1''''}, R^{2'}, R^{2''}, R³, R⁴, R^{5'}, R^{5''}, R^{5'''}, R⁶, X, Y e Z têm o significado indicado para a fórmula I, e os sais farmacologicamente aceitáveis, derivados, solvatos e estereoisômeros destes, incluindo misturas destes em todas as relações .

- 15 Um outro grupo preferido de compostos da fórmula I conforma-se com a fórmula AV



em que R^{1'}, R^{1''}, R^{1'''}, R^{1''''}, R^{2'}, R^{2''}, R³, R⁴, R^{5'}, R^{5''}, R^{5'''}, R⁶, X, Y e Z têm o

significado indicado para a fórmula I, e os sais farmaceuticamente aceitáveis, derivados, solvatos e estereoisômeros destes, incluindo misturas destes em todas as relações .

5 O termo R^1 é usado abaixo como representativo de um dos radicais R^1 , $R^{1'}$, $R^{1''}$ ou $R^{1'''}$, e o termo R^2 é usado abaixo como representativo de um dos radicais $R^{2'}$ ou $R^{2''}$.

Outros subgrupos preferidos de compostos da fórmula I, AI e AIII, AIV e AV podem ser expressos pelas seguintes sub-fórmulas Aa a Ah, que conformam-se com a fórmula e I, AI, AIII, AIV ou AV, porém em que
10 na sub-fórmula Aa

X denota CR^1 ou CHR^1

e todos os outros radicais têm o significado indicado para a fórmula I,

na sub-fórmula Ab

15 um dos radicais X denota N ou NR^1 ,

o outro dos três radicais X denota CR^1 ou CHR^1

e todos os outros radicais têm o significado indicado para a fórmula I,

na sub-fórmula Ac

20 $R^{5'}$ denota metila

e todos os outros radicais têm o significado indicado para a fórmula I,

na sub-fórmula Ad

R^3 denota H

e todos os outros radicais têm o significado indicado para a fórmula I,

25 na sub-fórmula Ae

$R^{2'}$, $R^{2''}$ denota H

e todos os outros radicais têm o significado indicado para a fórmula I,

na sub-fórmula Af

Y denota NR^4 ,

30 R^4 denota H ou metila

e todos os outros radicais têm o significado indicado para a fórmula I,

na sub-fórmula Ag

$R^{1'}$, $R^{1''}$ é H,

$R^{1'''} \text{ é H, Hal ou metila,}$

$R^{1''''}$ é H, Hal, metila, etila, n-propila, 2-propila, butila, isobutila, sec-butila, terc-butila, metóxi, CHal_3 , CF_3 , OH, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, SCH_2CH_3 , NH-
 5 CH_3 , $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, CN, COOH, COOCH_3 , SO_2OH , OCHal_3 , OCF_3 , NHCOA, NH-
 COAr, $\text{NHCON}(\text{R}^6)_2$, NHCONHA, NHCONHAr, onde A e R^6 são H, ciclopentila, cicloexila, n-propila, 2-propila, etila, sec-butila ou terc-butila e Ar é tiofen-
 2 ou 3-ila, 3,5-demimetilisoxazol-4-ila, e dois radicais R_6 , juntamente com o
 átomo de nitrogênio de amida, podem formar um anel tetraidropirrol,
 10 e todos os outros radicais têm o significado indicado para a fórmula I,
 na sub-fórmula Ah

um dos radicais X é N ou NR^1 ,

o outro dos três radicais X é CR^1 ou CHR^1 ,

Y é NR^4 ,

15 R^4 é H ou metila,

R^5 é metila,

$\text{R}^{2'}$, $\text{R}^{2''}$, R^3 são H,

$\text{R}^{1'}$, $\text{R}^{1''}$ são H,

$\text{R}^{1'''} \text{ é H, Hal ou metila,}$

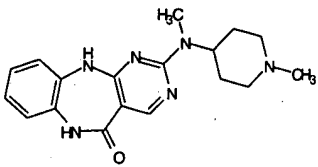
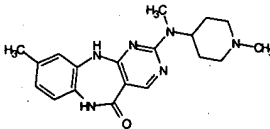
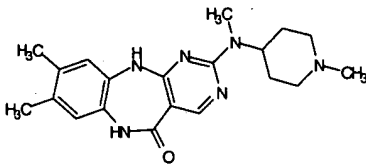
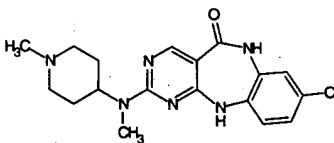
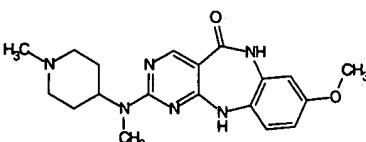
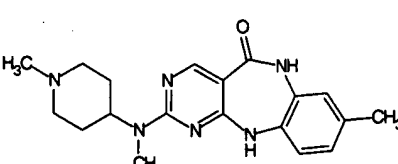
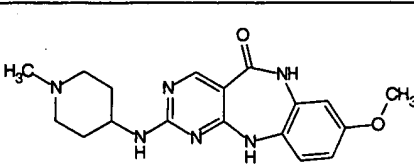
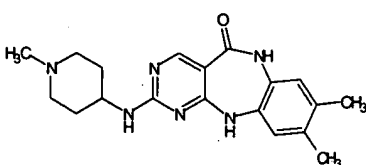
20 $\text{R}^{1''''}$ é H, Hal, metila, etila, n-propila, 2-propila, butila, isobutila, sec-butila, terc-butila, metóxi, CHal_3 , CF_3 , OH, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, SCH_2CH_3 , NH-
 CH_3 , $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, CN, COOH, COOCH_3 , SO_2OH , OCHal_3 , OCF_3 , NHCOA, NH-
 COAr, $\text{NHCON}(\text{R}^6)_2$, NHCONHA, NHCONHAr, onde A e R^6 são H, ciclopentila, cicloexila, n-propila, 2-propila, etila, sec-butila ou terc-butila e Ar é tiofen-
 25 2 ou 3-ila, 3,5-demimetilisoxazol-4-ila, e dois radicais R_6 , juntamente com o
 átomo de nitrogênio de amida, podem formar um anel tetraidropirrol,
 e todos os outros radicais têm o significado indicado para a fórmula I

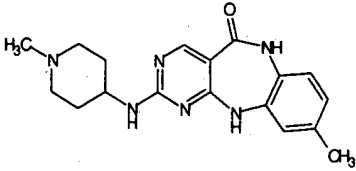
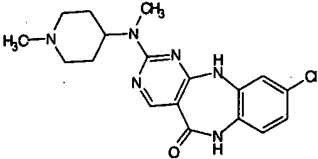
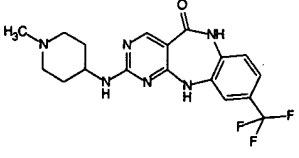
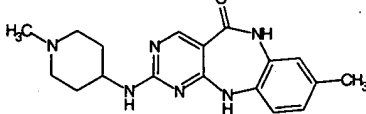
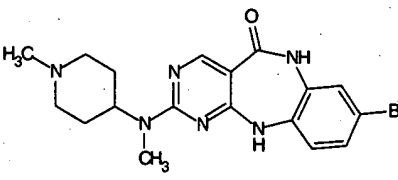
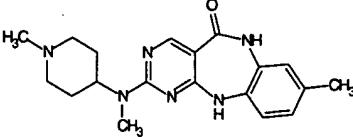
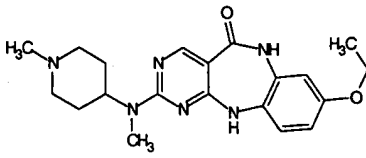
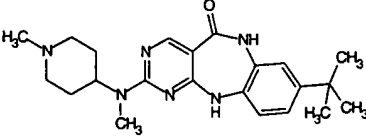
30 e sais farmaceuticamente aceitáveis, derivados, solvatos e estereoisômeros destes, incluindo misturas destes em todas as relações.

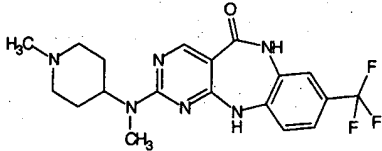
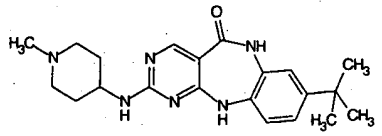
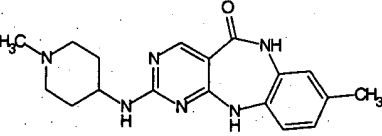
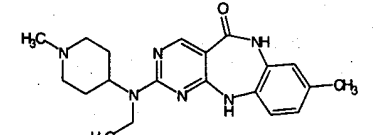
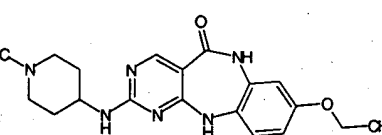
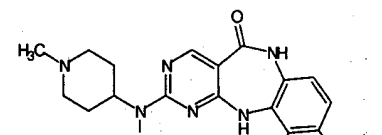
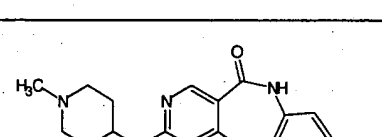
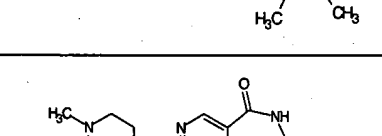
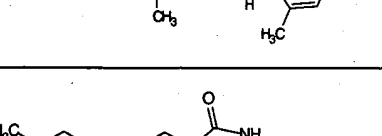
Particular preferência é dada a compostos selecionados dos compostos mostrados na Tabela 1 e sais farmaceuticamente aceitáveis, de-

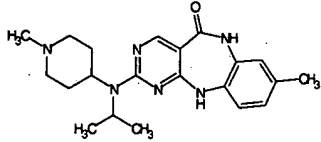
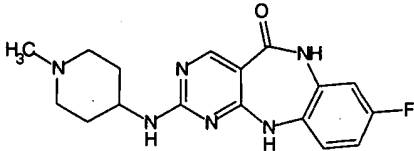
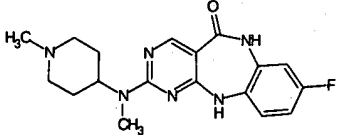
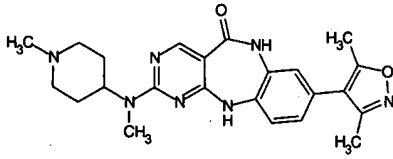
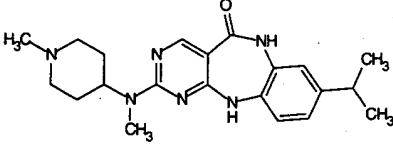
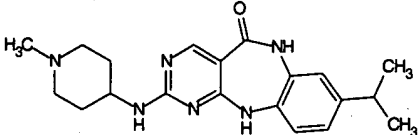
rivados, solvatos e estereoisômeros destes, incluindo misturas destes em todas as relações.

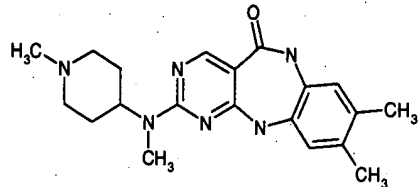
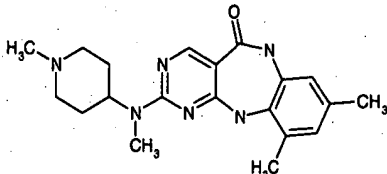
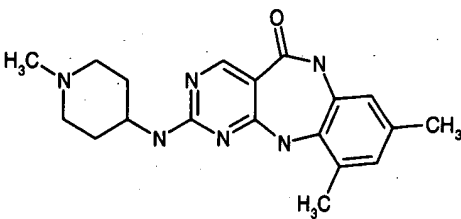
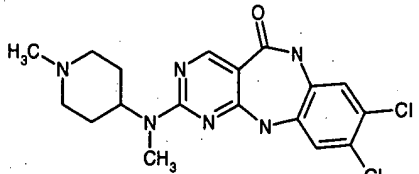
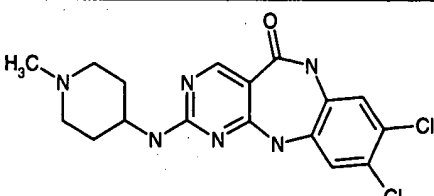
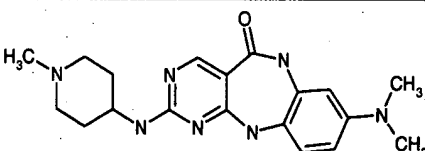
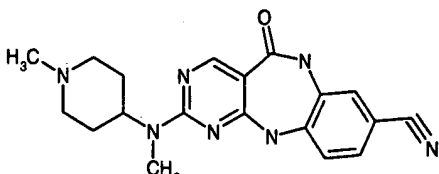
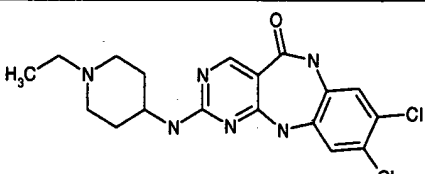
Tabela 1

		IC50 PDK1 (μ M)	HPLC (min) (1)	HPLC-MS (min m/e)	Produto
1		2,3	1,95	0,420 339,2	sólido marrom- alaranja do
2		2,4	1,92	1,273 353,2	sólido marrom- alaranja do
3		1,0	2,06	1,387 367,2	sólido marrom- alaranja do
4		1,4	2,08	0,678 373,0	sólido marrom- alaranja do
5		0,8	2,01	1,229 369,2	sólido marrom- alaranja do
6		1,1	2,02	1,275 353,2	sólido marrom- alaranja do
7		3,1	2,01	0,458 355,2	sólido marrom- alaranja do
8		2,5	1,96	1,338 353,2	sólido marrom- alaranja do

		IC50 PDK1 (μ M)	HPLC (min) (1)	HPLC-MS (min m/e)	Produto
9		4,8	1,96	1,253 339,2	sólido marrom- alaranja do
10		1,7	2,04	1,380 373,2	sólido marrom- alaranja do
11		3,9	2,07	1,372 393,1	sólido marrom- alaranja do
12		0,9	1,93	1,264 339,2	sólido marrom- alaranja do
13		1,7	2,05	1,427 417,0	sólido marrom- alaranja do
14		0,4	3,25	1,320 352,2	sólido verde- amarela do
15		0,9	3,21	1,350 383,2	sólido amarelo
16		0,4	4,19	1,580 395,2	sólido amarelo

		IC50 PDK1 (μM)	HPLC (min) (1)	HPLC-MS (min m/e)	Produto
17		1,6	3,87	1,510 407,2	sólido amarelo
18		0,7	4,08	1,550 381,2	sólido amarelo
19		0,6	3,17	1,310 339,2	sólido amarelo
20		2,8	1,95	1,308 367,2	sólido marrom- alaranja do
21		1,0	3,16	1,330 369,2	sólido amarelo
22		2,6	3,34	1,410 367,2	sólido amarelo
23		3,6	3,15	1,350 353,2	sólido amarelo
24			3,23	1,320 353,2	sólido amarelo
25		1,0	2,17	1,569 421,2	sólido laranja

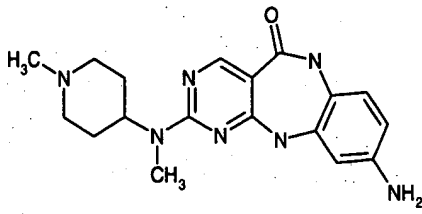
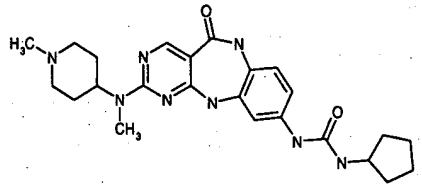
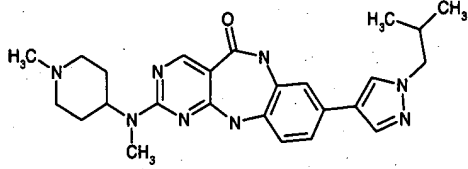
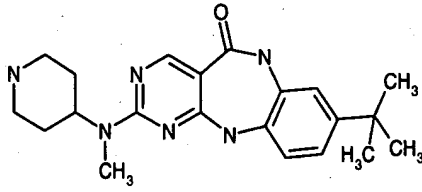
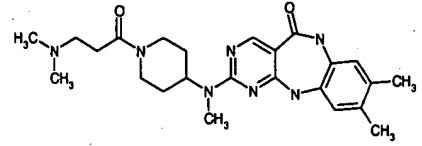
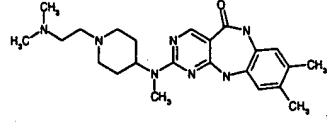
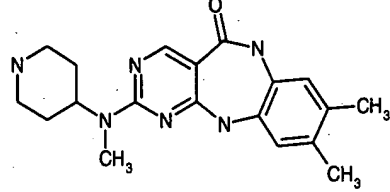
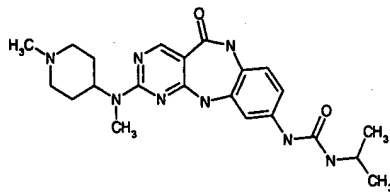
		IC50 PDK1 (μ M)	HPLC (min) (1)	HPLC-MS (min m/e)	Produto
26		6,2	1,99	1,346 381,2	sólido laranja
27			2,96	1,260 343,2	sólido amarelo
28			3,07	1,270 357,2	sólido amarelo
29		3,2	2,05	1,399 434,2	sólido laranja
30			3,6	1,480 381,2	sólido amarelo
31			3,55	1,500 367,2	sólido amarelo

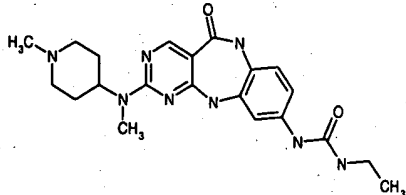
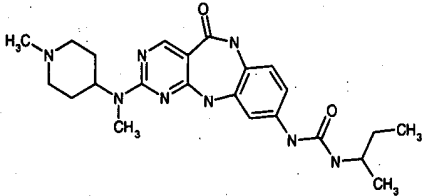
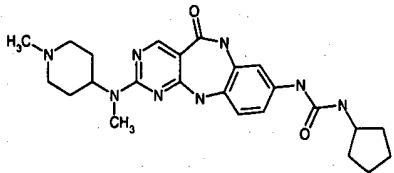
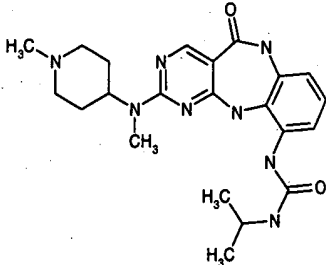
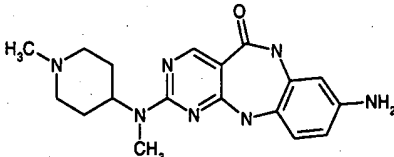
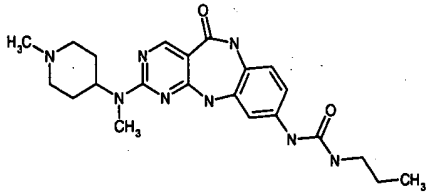
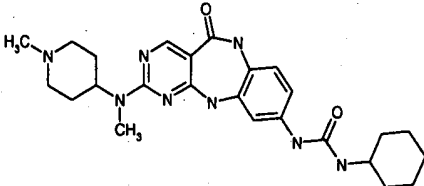
		IC50 PDK1 (M)	HPLC (min) (2)	MS (min m/e)	Produto
32		6,4E-07	3,14	366,5	pó bege
33		1,3E-06	3,35	366,5	sólido, amarelo
34		3,7E-06	3,17	352,4	sólido, amarelo
35		3,7E-06	3,79	407,3	sólido, amarelo
36		1,2E-06	3,61	393,3	sólido, amarelo
37		1,9E-07	2,53	367,5	floroso, amarelo
38		6,0E-07	3,2	363,4	floroso, amarelo
39		4,9E-06	3,74	407,3	sólido, amarelo pálido

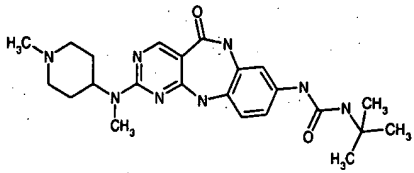
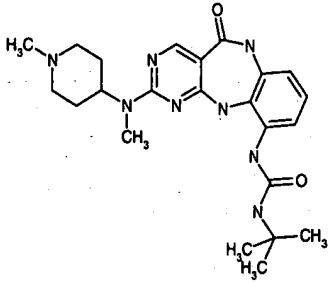
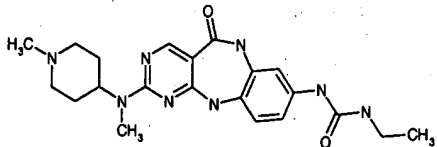
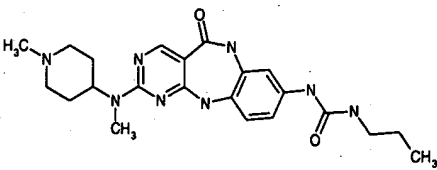
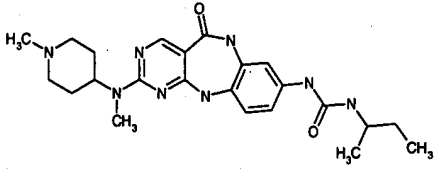
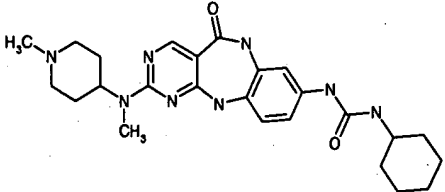
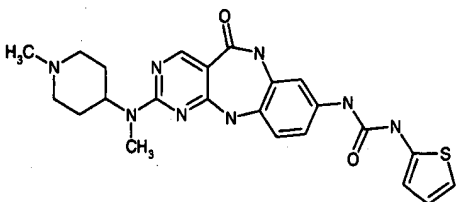
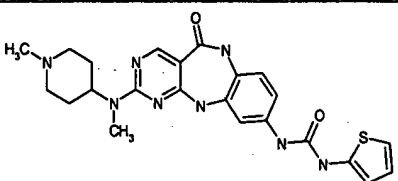
		IC50 PDK1 (M)	HPLC (min) (2)	MS (min m/e)	Produto
40		1,4E-06	4,19	394,5	floroso, amarelo
41		6,3E-06	3,17	366,5	sólido, amarelo
42		4,8E-06	3,21	366,5	sólido, amarelo
43		2,0E-06	3,13	382,5	sólido, amarelo
44		9,2E-07	3,56	380,5	sólido, amarelo
45		1,5E-06	3,33	352,4	floroso, amarelo
46		2,4E-06	3,07	338,4	floroso, amarelo
47		1,5E-06	3,6	366,5	floroso, amarelo
48		3,0E-06	3,66	394,5	sólido, amarelo

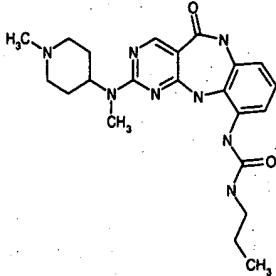
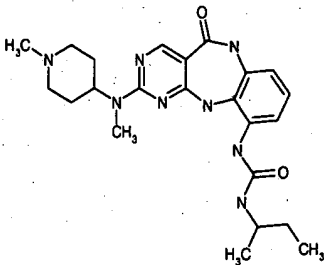
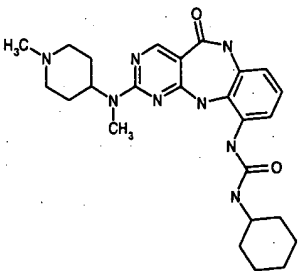
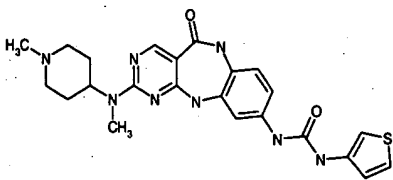
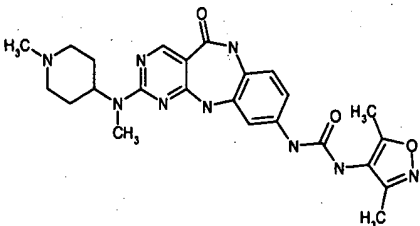
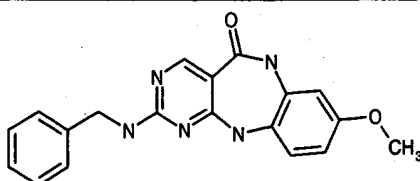
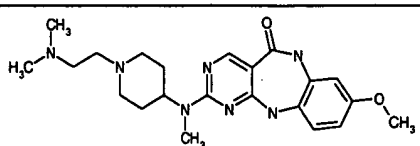
		IC50 PDK1 (M)	HPLC (min) (2)	MS (min m/e)	Produto
49		5,1E-06	3,34	396,5	sólido, amarelo
50		1,2E-06	3,8	394,5	sólido, amarelo
51		2,7E-06	4,2	408,5	floroso, amarelo
52		3,6E-06	3,04 / 3,11*	370,4	floroso, amarelo
53		2,4E-06	3,36	366,5	floroso, amarelo
54		7,1E-06	3,17	352,4	floroso, amarelo
55		2,3E-06	2,68 / 2,77*	363,4	floroso, amarelo
56		1,5E-06	2,59 / 2,69*	349,4	floroso, amarelo
57		2,0E-06	3,48	380,5	floroso, amarelo
58		7,1E-06	2,82 / 2,90*	377,5	floroso, amarelo

		IC50 PDK1 (M)	HPLC (min) (2)	MS (min m/e)	Produto
59		2,4E-06	2,74 / 2,83*	370,4	floroso, amarelo
60		2,9E-06	3,41	406,4	floroso, amarelo
61		6,5E-06	3,61	420,4	floroso, amarelo
62		1,8E-06	3,49	392,4	floroso, amarelo
63		1,0E-06	3,91	420,5	sólido, amarelo
64		4,3E-07	3,11	382,5	sólido, amarelo
65		5,2E-07	3,1	368,4	sólido, amarelo
66		3,4E-06	3,19 / 3,28*	352,4	pó bege
67		1,3E-06	3,79	406,4	pó amarelo

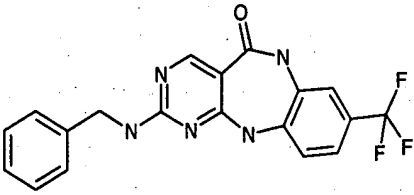
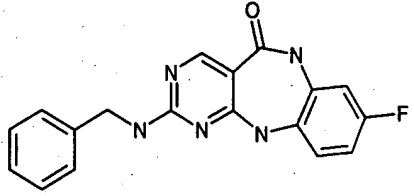
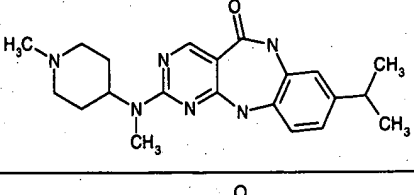
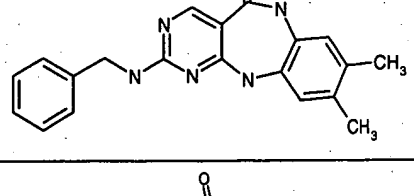
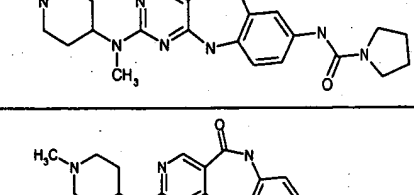
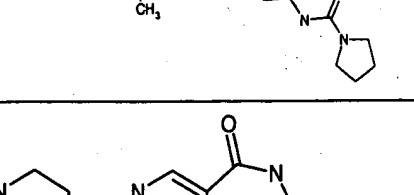
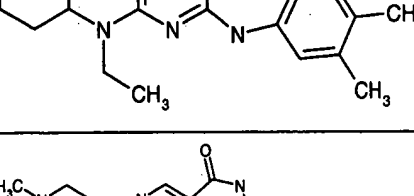
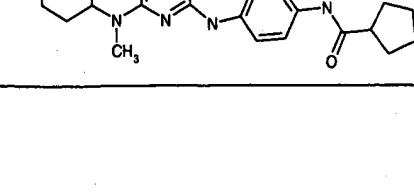
		IC50 PDK1 (M)	HPLC (min) (2)	MS (min m/e)	Produto
68		5,1E-07	2,16	353,4	sólido, amarelo pálido
69		6,5E-07	3,55	464,6	sólido, amarelo
70		1,1E-07	3,68	460,6	sólido, amarelo
71		4,3E-07	4,07	380,5	floroso, amarelo
72		8,1E-06	3,56 / 3,60*	451,6	floroso, amarelo
73		3,9E-06	3,26 / 3,32*	423,6	floroso, amarelo
74		3,2E-07	3,34 / 3,38*	352,4	pó bege
75		9,6E-07	3,17	438,5	sólido, amarelo pálido

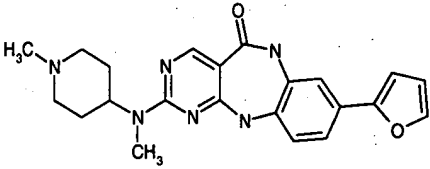
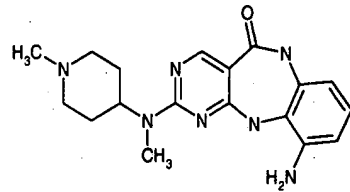
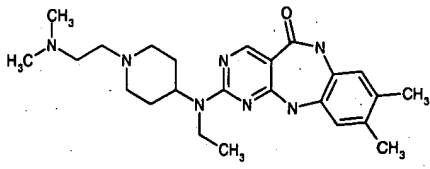
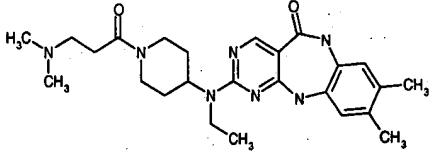
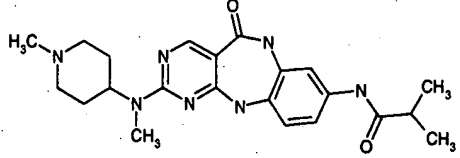
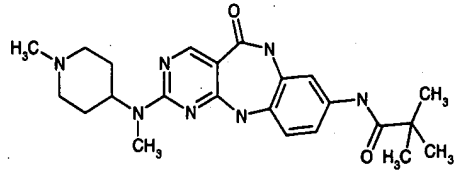
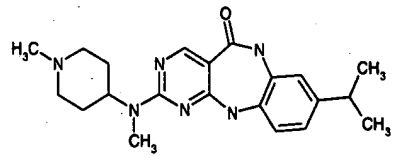
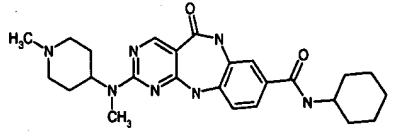
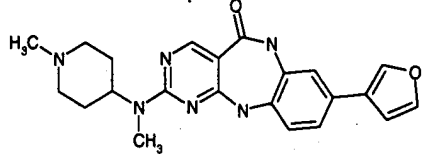
		IC50 PDK1 (M)	HPLC (min) (2)	MS (min m/e)	Produto
76		1,3E-06	2,99	424,5	sólido, amarelo
77		9,4E-07	3,41	452,6	sólido, amarelo
78		1,5E-07	3,57	464,6	sólido, amarelo
79		6,0E-06	2,88	438,5	sólido, amarelo pálido
80		1,9E-07	2,16	353,4	sólido, amarelo
81		4,2E-07	3,23	438,5	sólido, amarelo
82		7,5E-07	3,84	478,6	sólido, amarelo pálido

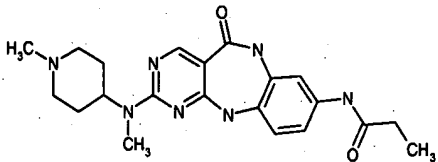
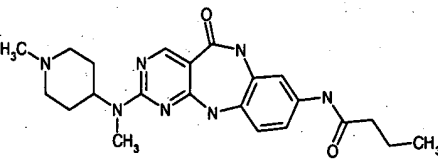
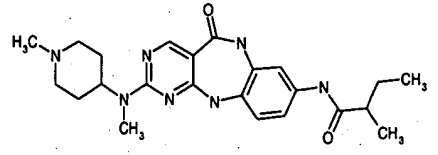
		IC50 PDK1 (M)	HPLC (min) (2)	MS (min m/e)	Produto
83		2,0E-07	3,52	452,6	sólido, amarelo
84		5,5E-06	3,25	452,6	sólido, amarelo
85		2,8E-07	2,99	424,5	sólido, amarelo
86		2,8E-07	3,23	438,5	sólido, amarelo
87		2,3E-07	3,57	452,6	sólido, amarelo
88		1,5E-07	3,84	478,6	sólido, amarelo
89		2,0E-07	3,63	478,6	sólido, amarelo
90		2,9E-07	3,63	478,6	sólido, amarelo

		IC50 PDK1 (M)	HPLC (min) (2)	MS (min m/e)	Produto
91			2,91	438,5	sólido, amarelo
92		7,8E-06	3,17	452,6	sólido, amarelo pálido
93		3,5E-06	3,57	478,6	sólido, amarelo pálido
94		1,6E-07	3,65	478,6	sólido, amarelo pálido
95		9,5E-07	3,15	491,6	sólido, amarelo pálido
96			4,49	347,4	floroso, bege
97			3,96	425,5	floroso, amarelo

		IC50 PDK1 (M)	HPLC (min) (2)	MS (min m/e)	Produto
98			3,13 / 3,20*	453,5	floroso, amarelo
99		1,2E-07	3,65	478,6	sólido, amarelo
100		2,2E-07	3,12	491,6	sólido, amarelo
101		3,4E-07	3,2	478,6	sólido, amarelo pálido
102		3,4E-06	2,91	491,6	sólido, amarelo pálido
103			4,62	331,4	floroso, amarelo
104			5,54	373,5	floroso, amarelo

		IC50 PDK1 (M)	HPLC (min) (2)	MS (min m/e)	Produto
105			5,18	385,3	floroso, amarelo
106			4,44	335,3	floroso, amarelo
107			3,67	380,5	sólido, amarelo pálido
108			2,96	345,4	pó bege
109			3,23	450,5	sólido, amarelo
110			3,23	450,5	sólido, amarelo
111			3,51	366,5	floroso, amarelo
112			3,6	449,6	sólido, amarelo

		IC50 PDK1 (M)	HPLC (min) (2)	MS (min m/e)	Produto
113			3,73	404,5	sólido, amarelo
114			2,61	353,4	sólido, amarelo pálido
115			3,4	437,6	floroso, amarelo
116			3,75	465,6	sólido, amarelo
117			3,17	423,5	sólido, amarelo
118			3,41	437,5	sólido, amarelo
119			3,7	380,5	sólido, amarelo
120			3,6	463,6	sólido, amarelo
121			3,57	404,5	sólido, amarelo

		IC50 PDK1 (M)	HPLC (min) (2)	MS (min m/e)	Produto
122			2,99	409,5	sólido, amarelo
123			3,2	423,5	sólido, amarelo
124			3,39	437,5	sólido, amarelo

Derivados farmacologicamente ou fisiologicamente aceitáveis são empregados para significar, por exemplo, sais dos compostos de acordo com a invenção e também os assim chamados compostos de pró-fármacos. Tais derivados são conhecidos pela pessoa versada na técnica. Uma revisão de derivados fisiologicamente tolerados é dada em Burger's Medicinal Chemistry And Drug Discovery, 5ª Edição, Vol. 1: Principles and Practice. Compostos de pró-fármacos são empregados para significar compostos da fórmula I que foram modificados com, por exemplo, grupos alquila ou acila, açúcares ou oligopeptídeos e que são rapidamente clivados ou liberados no organismo para fornecer compostos eficazes de acordo com a invenção. Estes também incluem derivados de polímero biodegradável dos compostos de acordo com a invenção, como descrito, por exemplo, em Int. J. Pharm. 115:61-67 (1995).

Sais de adição de ácido adequados são sais inorgânicos ou orgânicos de todos os ácidos fisiologicamente ou farmacologicamente aceitáveis, por exemplo, haletos, em particular cloridrato, ou bromidratos, lactatos, sulfatos, citratos, tartaratos, maleatos, fumaratos, oxalatos, acetatos, fosfatos, metilsulfonatos ou p-toluenossulfonatos.

Solvatos dos compostos da fórmula I são empregados para significar aduções de moléculas de solvente inertes sobre os compostos da fórmula I que formam-se devido a suas forças atrativas mútuas. Solvatos

são, por exemplo, hidratos, tais como monohidratos ou diidratos, ou alcoo-
 los, isto é, compostos de adição com álcoois, tal como, por exemplo, com
 metanol ou etanol.

5 A expressão "quantidade eficaz" denota a quantidade de um
 medicamento ou de um ingrediente farmacêutico ativo que causa em um
 tecido, sistema, animal ou humano uma resposta biológica ou médica que é
 procurada ou desejada, por exemplo, por um pesquisador ou médico.

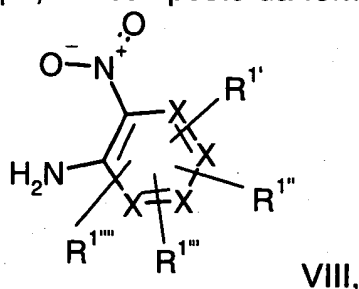
10 Além disso, a expressão "quantidade terapeuticamente eficaz"
 denota uma quantidade que, em comparação com um indivíduo correspon-
 dente que não tenha recebido esta quantidade, tem a seguinte consequên-
 cia:

tratamento melhorado, cicatrização, prevenção ou eliminação de
 uma doença, síndrome, condição, enfermidade, distúrbio ou prevenção de
 efeitos colaterais ou também redução no progresso de uma doença, condi-
 15 ção ou distúrbio. O termo "quantidade terapeuticamente eficaz" também a-
 brange as quantidades que são eficazes para aumentar a função fisiológica
 normal.

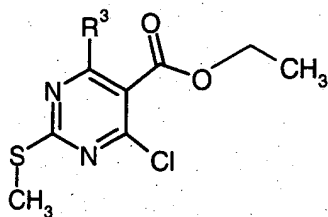
A invenção também refere-se a misturas dos compostos da fór-
 mula I de acordo com a invenção, por exemplo, misturas de dois diastereô-
 20 meros, por exemplo, na relação 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 ou
 1:1000.

Estes são particularmente preferivelmente misturas de compos-
 tos estereoisoméricos.

25 A presente invenção além disso, refere-se a um processo para a
 preparação de compostos da fórmula I e sais fisiologicamente aceitáveis,
 derivados, solvatos e estereoisômeros destes, caracterizados pelo fato de
 que, em uma primeira etapa, um composto da fórmula VIII

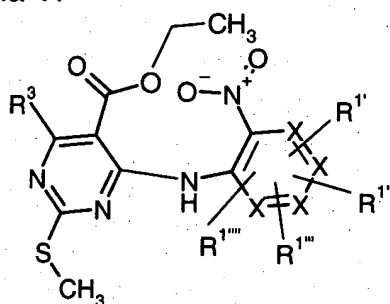


em que todos os radicais têm o significado indicado acima, é reagido com um composto da fórmula VII



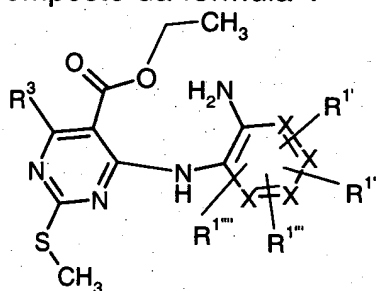
VII,

em que todos os radicais têm os significados indicados acima, para fornecer um composto da fórmula VI



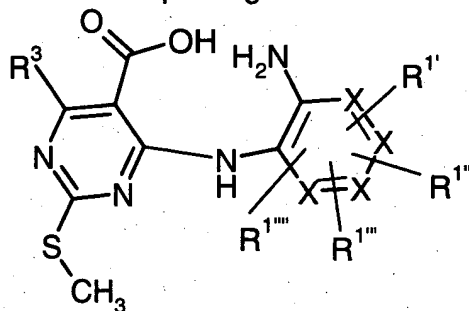
VI,

5 que é reduzido em um composto da fórmula V



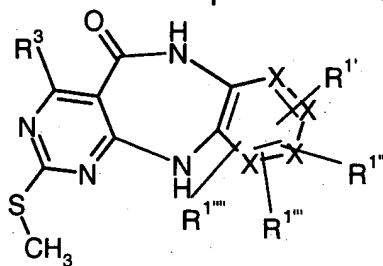
V,

que é então saponificado na etapa seguinte em um composto da fórmula IV



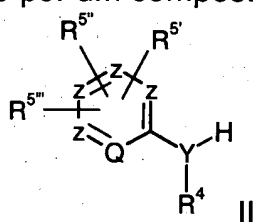
IV

que é ciclizado também em uma diazepinona da fórmula III

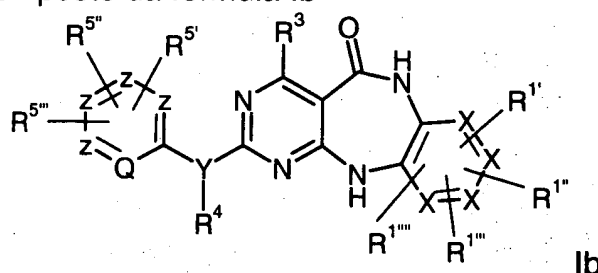


III

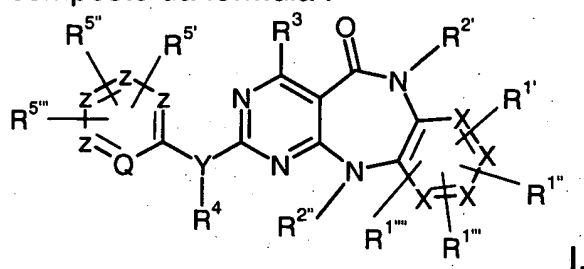
que, após um aumento na reatividade do tioéter, por exemplo, por oxidação em uma sulfona, é substituído por um composto da fórmula II



forneendo um composto da fórmula Ib



- 5 que é finalmente, se os radicais R^{2'}, R^{2''} têm um significado diferente de H, convertido em um composto da fórmula I



- 10 Os compostos da fórmula VIII, VII e II são de modo geral conhecidos. Se eles forem novos, eles podem ser preparados por métodos por si só conhecidos, como descrito na literatura (por exemplo, em trabalhos padrão, tais como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry], Georg Thieme Verlag, Stuttgart; Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc., Nova Iorque).

- 15 Os compostos da fórmula I e também os materiais de partida para sua preparação são preparados por métodos conhecidos por si próprios, como descrito na literatura (por exemplo, em trabalhos padrão, tais como Houben-Weil, Methoden der organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry], Georg Thieme Verlag, Stuttgart; Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc., Nova Iorque), serem precisos sob condições reacionais como são conhecidos e adequados para as referidas reações. O uso pode também ser feito aqui de variantes conhecidas por si só que não são menciona-

das aqui em maiores detalhes.

As diazepinonas da fórmula I podem preferivelmente ser obtidas prosseguindo como segue:

5 a) Um composto da fórmula VIII é adicionada a um composto da fórmula VIII, opcionalmente trabalhando sem um solvente ou em um solvente inerte, e a mistura reacional é agitada em temperatura elevada. Quando a reação está completa, o composto da fórmula VI é isolado da mistura reacional por cromatografia ou após precipitação como um sólido, preferivelmente cristalino.

10 b) O produto de (a) é hidrogenado para fornecer um composto da fórmula V em temperatura ambiente e pressão atmosférica por meio de um catalisador adequado.

15 c) O produto reacional de etapa (b) é saponificado em temperatura elevada, e o composto resultante da fórmula IV é purificado e separado da mistura reacional.

d) O produto de (c) é então ciclizado com o auxílio de reagentes de acoplamento adequados para fornecer um composto da fórmula III e purificado.

20 e) O tioéter obtido na etapa (d) é subsequente, a fim de aumentar a reatividade, tratado com um agente tal como ácido metacloropbenzóico em THF, diclorometano, metil iodeto em acetonitrila ou cloro em THF.

25 f) Finalmente, o composto da fórmula III pré-tratado deste modo é nucleofilicamente substituído por um composto da fórmula II, fornecendo um composto da fórmula I, que é purificado - por exemplo, por cromatografia.

30 As reações descritas acima são geralmente realizadas em um solvente inerte. Os solventes inertes adequados para as reações descritas acima são, por exemplo, hidrocarbonos, tais como hexano, éter de petróleo, benzeno, tolueno ou xileno; hidrocarbonos clorados, tais como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetracloreto de carbono, clorofórmio ou diclorometano; éteres, tais como dietil éter, diisopropil éter, tetraidrofurano (THF) ou diox-

no; éteres de glicol, tais como monometila de etileno glicol ou monoetil éter, dimetil éter de etileno glicol (diglima); cetonas, tais como acetona ou butanona; amidas, tais como acetamida, N-metilpirrolidona (NMP), dimetilacetamida ou dimetilformamida (DMF); nitrilas, tais como acetonitrila; sulfóxidos, tais como dimetil sulfóxido (DMSO); dissulfeto de carbono; ácidos carboxílicos, tais como ácido fórmico ou ácido acético; compostos de nitro, tais como nitrometano ou nitrobenzeno; ésteres, tais como acetato de etila, ou misturas dos referidos solventes. Preferência é dada a sulfóxidos, tais como dimetil sulfóxido (DMSO).

10 A quantidade de solvente não é crucial, 5 g a 500 g de solvente podem preferivelmente ser adicionados por g do produto a ser formado.

Em geral, o processo é realizado em uma pressão de 100 kPa a 20 mPa (1 a 200 bar), porém preferivelmente em pressão atmosférica.

15 Dependendo das condições usadas, a temperatura reacional para as reações descritas acima é entre cerca de -10 e 200°C, normalmente entre -5 e 100°C, preferivelmente entre 0 e 80°C.

Dependendo das condições usadas, o tempo de reação é entre alguns minutos e diversos dias, preferivelmente na região de diversas horas.

20 A reação pode também ser realizada na fase heterogênea, em cujo caso o uso é preferivelmente feito de uma fase aquosa e uma fase de benzeno ou tolueno, uma fase sólida e uma fase de diclorometano ou clorofórmio e uma fase de THF. O uso é feito aqui de um catalisador de transferência de fase, tal como, por exemplo, iodeto de tetrabutilamônio, e optionalmente um catalisador de acilação, tal como, por exemplo, dimetilaminopiridina.

25 A base da fórmula I obtida pode ser convertida no sal de adição de ácido associado usando um ácido. Adequados para esta reação são os ácidos que fornecem sais fisiologicamente aceitáveis. Desse modo, é possível usar ácidos inorgânicos, por exemplo, ácido sulfúrico, ácido hidroálico, 30 tais como ácido clorídrico ou ácido bromídrico, ácidos fosfóricos, tais como ácido ortofosfórico, ácido nítrico, ácido sulfâmico, além disso, ácidos orgânicos, em detalhes ácidos alifáticos, alicíclicos, aralifático, aromático ou hete-

rocíclico, carboxílico mono- ou polibásico, sulfônico ou sulfúrico, tais como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiônico, ácido pivalico, ácido dietilacético, ácido malônico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maléico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido bezóico, ácido salicílico, ácido 2-fenilpropiônico, ácido cítrico, ácido glucônico, ácido ascórbico, ácido nicotínico, ácido isonicotínico, ácido metano- ou etanossulfônico, ácido etanodissulfônico, ácido 2-hidroxietanossulfônico; ácido benzenossulfônico, ácido p-toluenossulfônico, ácidos naftalenomono- e -dissulfônico, ácido laurilssulfúrico.

Se desejado, as bases livres da fórmula I podem ser liberadas de seus sais por tratamento com bases fortes, tais como hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, carbonato de sódio ou carbonato de potássio, contanto que nenhum outro grupo ácido esteja presente na molécula.

Compostos da fórmula I podem além disso, ser obtidos liberando-os de um de seus derivados funcionais por tratamento com um agente de solvólise ou hidrogenólise.

Materiais de partida preferidos para a solvólise ou hidrogenólise são aqueles que de outro modo conformam-se com a fórmula I, porém contêm grupos hidroxila e/ou amino protegido correspondentes em lugar de um ou mais grupos hidroxila e/ou amino livre, preferivelmente aqueles que transportam um grupo de proteção de amino de um átomo de H ligado a um átomo de N, em particular aqueles que transportam um grupo R'-N, em que R' denota um grupo de proteção de amino, em vez de um grupo HN e/ou aqueles que transportam um grupo de proteção de hidroxila em vez do átomo de H de um grupo hidroxila, por exemplo, aqueles, que conformam-se com a fórmula I, porém transportam um grupo -COOR", em que R" denota um grupo de proteção de hidroxila, em vez de um grupo -COOH.

Os materiais de partida preferidos são também os derivados de oxadiazol, que podem ser convertidos nos correspondentes compostos de amidino.

É também possível para uma pluralidade de grupos hidroxila e/ou amino protegido - idênticos ou diferentes - estar presente na molécula

do material de partida. Se os grupos de proteção presentes forem diferentes um do outro, eles podem em muitos casos ser clivados seletivamente.

A expressão "grupo de proteção de amino" é conhecido em termos gerais e refere-se a grupos que são adequados para proteger (bloquear) um grupo amino contra reações químicas, porém que são fáceis de remover após a reação química desejada ter sido realizada em outro lugar na molécula. Típico de tais grupos são, em particular, grupos acila não substituída ou substituída, arila, aralcoximetila ou aralquila. Visto que os grupos de proteção de amino são removidos após a reação desejada (ou sequência de reação), seu tipo e tamanho é além disso, não crucial; entretanto, preferência é dada àqueles tendo 1-20, em particular 1-8, átomos de C. A expressão "grupo acila" deve ser entendida no sentido mais amplo com relação ao presente processo. Ela inclui grupos acila derivados de ácidos alifáticos, aralifático, aromático ou ácidos carboxílicos heterocíclicos ou ácidos sulfônicos, e, em particular, alcóxicarbonila, arilóxicarbonila e especialmente grupos aralcoxícarbonila. Exemplos de tais grupos acila são alcanoíla, tais como acetila, propionila, butirila; aralcanoíla, tais como fenilacetila; aroíla, tais como benzoíla ou tolila; ariloxialcanoíla, tais como POA; alcóxicarbonila, tais como metóxicarbonila, etóxicarbonila, 2,2,2-tricloroetóxicarbonila, BOC (terc-butoxicarbonila), 2-iodoetóxicarbonila; aralcoxícarbonila, tais como CBZ ("carbobenzóxi"), 4-metoxibenzilóxicarbonila, FMOC; arilsulfonila, tais como Mtr. Grupos de proteção de amino preferidos são BOC e Mtr, além disso, CBZ, Fmoc, benzila e acetila.

Além disso, os grupos amino livres podem ser acilados de uma maneira convencional usando um cloreto ácido ou anidrido ou alquilados usando um haleto de alquila não-substituído ou substituído, ou reagidos com $\text{CH}_3\text{-C(=NH)-OEt}$, vantajosamente em um solvente inerte, tal como diclorometano ou THF, e/ou na presença de uma base, tal como trietilamina ou piridina, em temperaturas entre -60 e +30°C.

A expressão "grupo de proteção de hidroxila" é igualmente conhecida em termos gerais e refere-se a grupos que são adequados para proteger um grupo hidroxila contra reações químicas, porém que são fáceis

de remover após a reação química desejada foi realizada em outro lugar na molécula. Típicos de tais grupos são os grupos arila, aralkila ou acila não-substituídos ou substituídos, além disso, também os grupos alquila ou silila. A natureza e tamanho dos grupos de proteção de hidroxila não é crucial, uma vez que eles são removidos novamente após a reação química desejada ou sequência de reação; preferência é dada a grupos tendo 1 - 20, em particular 1 - 10, átomos de C. Exemplos de grupos de proteção de hidroxila são, entre outros, benzila, 4-metoxibenzila, p-nitrobenzoíla, p-toluenossulfonila, terc-butila e acetila, onde a benzila e terc-butila são particularmente preferidas.

Os compostos da fórmula I são liberados de seus derivados funcionis - dependendo do grupo de proteção usado - por exemplo, usando ácidos fortes, vantajosamente usando TFA ou ácido perclórico, porém também usando outros ácidos inorgânicos fortes, tais como ácido clorídrico ou ácido sulfúrico, ácidos carboxílicos orgânicos fortes, tais como ácido tricloroacético, ou ácidos sulfônicos, tais como ácido benzeno- ou p-toluenossulfônico. A presença de um solvente inerte adicional é possível, porém não é sempre necessário. Solventes inertes adequados são preferivelmente orgânicos, por exemplo, ácidos carboxílicos, tais como ácido acético, éteres, tais como tetraidrofurano ou dioxano, amidas, tais como DMF, hidrocarbonetos halogenados, tais como diclorometano, além disso, também álcoois, tais como metanol, etanol ou isopropanol, e água. Misturas dos solventes acima mencionados são também adequados. TFA é preferivelmente usado em excesso, sem adição de um outro solvente, ácido perclórico é preferivelmente usado na forma de uma mistura de ácido acético e ácido perclórico a 70% na relação 9:1. As temperaturas de reação para a clivagem são vantajosamente entre cerca de 0 e cerca de 50°C, preferivelmente entre 15 e 30°C (temperatura ambiente, RT).

Os grupos BOC, OBut e Mtr podem, por exemplo, preferivelmente ser clivados usando TFA em diclorometano ou usando aproximadamente 3 a 5N de HCl em dioxano a 15-30°C, o grupo FMOC pode ser clivado usando uma solução de aproximadamente 5 a 50% de dimetilamina, dietila-

mina ou piperidina em DMF a 15-30°C.

5 Grupos de proteção hidrogenoliticamente removíveis (por exemplo, CBZ, benzila ou a liberação do grupo amidino de seu derivado de oxa-
diazol) podem ser clivados, por exemplo, por tratamento com hidrogênio na
10 presença de um catalisador (por exemplo, um catalisador de metal nobre, tal como paládio, vantajosamente em um suporte, tal como carbono). Solventes adequados aqui são aqueles indicados acima, em particular, por exemplo, álcoois, tal como metanol ou etanol, ou amidas, tal como DMF. A hidrogenólise é geralmente realizada em temperaturas entre cerca de 0 e 100°C e pressões entre cerca de 100 kPa a 20 mPa (1 e 200 bar), preferivelmente a 20-30°C e 100 kPa - 1 mPa (1-10 bar). A hidrogenólise do grupo CBZ é bem-sucedida, por exemplo, em 5 a 10% Pd/C em metanol ou usando formiato de amônio (em lugar de hidrogênio) em Pd/C em metanol/DMF a 20-30°C.

15 Ésteres podem ser saponificados, por exemplo, usando ácido acético ou usando NaOH ou KOH em água, água/THF ou água/dioxano, em temperaturas entre 0 e 100°C.

20 Outros métodos para a remoção de grupos de proteção são descritos, por exemplo, em Theodora W. Green, Peter G. M. Wuts: Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª Edição, John Wiley & Sons (1999).

Compostos da fórmula I de acordo com a invenção podem ser quirais devido à sua estrutura molecular e conseqüentemente ocorrem de várias formas enantioméricas. Eles podem, portanto, existir em forma racêmica ou óticamente ativa.

25 Visto que a atividade farmacêutica dos racematos ou estereoisômeros dos compostos de acordo com a invenção pode diferir, pode ser desejável usar os enantiômeros. Nestes casos, o produto final ou mesmo os intermediários podem ser separados em compostos enantioméricos por medidas químicas, bioquímicas ou físicas conhecidas pela pessoa versada na
30 técnica ou mesmo empregados no estado em que se encontram na síntese.

Após remoção do solvente, os compostos da fórmula I podem ser obtidos por etapas de preparação convencionais, tal como, por exemplo,

adição de água à mistura reacional e extração. Pode ser vantajoso subsequentemente realizar uma destilação ou cristalização para outra purificação do produto.

- 5 A invenção além disso, refere-se a medicamentos que compreendem pelo menos um composto de acordo com a invenção e/ou sais fisiologicamente aceitáveis, derivados, solvatos e estereoisômeros destes, incluindo misturas destes em todas as relações .

- 10 Uma composição farmacêutica de acordo com a invenção pode também compreender outros excipientes e/ou adjuvantes e opcionalmente um ou mais outros ingredientes ativos de medicamento.

- 15 A invenção também refere-se a um processo para a preparação de um medicamento, caracterizado pelo fato de que um composto de acordo com a invenção e/ou um de seus sais fisiologicamente aceitáveis, derivados, solvatos e estereoisômeros, incluindo misturas destes em todas as relações, é apresentado em uma forma de dosagem adequada juntamente com um excipiente ou adjuvante sólido, líquido ou semilíquido.

A invenção também refere-se a um conjunto (kit) que consiste em embalagens separadas de

- 20 a) uma quantidade eficaz de um composto de acordo com a invenção e/ou sais fisiologicamente aceitáveis, derivados, solvatos e estereoisômeros destes, incluindo misturas destes em todas as relações, e

b) uma quantidade eficaz de um outro ingrediente ativo de medicamento.

- 25 O conjunto compreende recipientes adequados, tais como caixas, frascos individuais, sacos ou ampolas. O conjunto pode, por exemplo, compreender ampolas separadas, cada qual contendo uma quantidade eficaz de um composto de acordo com a invenção e/ou derivados farmacêuticamente utilizáveis, solvatos e estereoisômeros destes, incluindo misturas destes em todas as relações, e uma quantidade eficaz de um outro ingrediente ativo de medicamento em forma dissolvida ou liofilizada.

Medicamentos podem ser administrados na forma de unidades de dosagem que compreendem uma quantidade determinada de ingredi-

ente ativo por unidade de dosagem. Uma tal unidade pode compreender, por exemplo, 0,5 mg a 1 g, preferivelmente 1 mg a 700 mg, particularmente preferivelmente 5 mg a 100 mg, de um composto de acordo com a invenção, dependendo da condição tratada, o método de administração e a idade, sexo, peso e condição do paciente. As formulações de unidade de dosagem preferidas são aquelas que compreendem uma dose diária ou parte de dose, como indicado acima, ou uma fração correspondente destes de um ingrediente ativo. Além disso, medicamentos deste tipo podem ser preparados usando um processo que é geralmente conhecido na técnica farmacêutica.

10 Medicamentos podem ser adaptados para a administração por meio de qualquer método adequado desejado, por exemplo, por métodos oral (incluindo bucal ou sublingual), retal, nasal, tópico (incluindo bucal, sublingual ou transdpermico), vaginal ou parenteral (incluindo subcutâneo, intramuscular, intravenoso ou intradérmico). Tais medicamentos podem ser
15 preparados usando todos os processos conhecidos na técnica farmacêutica, por exemplo, combinando-se o ingrediente ativo com o(s) excipiente(s) ou adjuvante(s).

Medicamentos adaptados para administração oral podem ser administrados como unidades separadas, tal como, por exemplo, cápsulas
20 ou comprimidos; pós ou grânulos; soluções ou suspensões em líquidos aquosos ou não-aquosos; espumas comestíveis ou alimentos espumantes; ou emulsões líquidas de óleo-em-água ou emulsões líquidas de água-em-óleo.

Desse modo, por exemplo, no caso de administração oral na
25 forma de um comprimido ou cápsula, o componente de ingrediente ativo pode ser combinado com um excipiente oral, não-tóxico e inerte farmacêuticamente aceitável, tal como, por exemplo, etanol, glicerol, água e similares. Pós são preparados fragmentando-se o composto para um tamanho fino adequado e misturando-o com um excipiente farmacêutico fragmentado de
30 uma maneira similar, tal como, por exemplo, um carboidrato comestível, tal como, por exemplo, amido ou manitol. Um sabor, conservante, dispersante e um corante podem igualmente estar presente.

As cápsulas são produzidas preparando-se uma mistura em pó como descrito acima e carregando as cascas de gelatina modeladas com ela. Deslizantes e lubrificantes, tal como, por exemplo, ácido silícico altamente disperso, talco, estearato de magnésio, estearato de cálcio ou polietileno glicol em forma sólida, podem ser adicionados à mistura em pó antes da operação de carregamento. Um desintegrante ou solubilizante, tal como, por exemplo, ágar-ágar, carbonato de cálcio ou carbonato de sódio, pode igualmente ser adicionado a fim de melhorar a biodisponibilidade do medicamento após a cápsula ter sido tomada.

Além disso, se desejado ou necessário, aglutinantes adequados, lubrificantes e desintegrantes, bem como corantes podem igualmente ser incorporados na mistura. Aglutinantes adequados incluem amido, gelatina, açúcares naturais, tais como, por exemplo, glicose ou beta-lactose, adoçantes feitos de milho, borracha natural e sintética, tal como, por exemplo, acácia, tragacanto ou alginato de sódio, carboximetilcelulose, polietileno glicol, ceras, e similares. Os lubrificantes usados nestas formas de dosagem incluem oleato de sódio, estearato de sódio, estearato de magnésio, benzoato de sódio, acetato de sódio, cloreto de sódio e similares. Os desintegrantes incluem, sem ser restritos a eles, amido, metilcelulose, ágar, bentonita, goma xantana e similares. Os comprimidos são formulados, por exemplo, preparando-se uma mistura em pó, granulando ou prensando seca a mistura, adicionando-se um lubrificante e um desintegrante e pressionando a mistura inteira para fornecer comprimidos. Uma mistura em pó é preparada misturando-se o composto fragmentado de uma maneira adequada com um diluente ou base, como acima descrito, e opcionalmente com um aglutinante, tal como, por exemplo, carboximetilcelulose, um alginato, gelatina ou polivinilpirrolidona, um retardante de dissolução, tal como, por exemplo, parafina, um acelerador de absorção, tal como, por exemplo, um sal quaternário, e/ou um absorvente, tal como, por exemplo, bentonita, caulim ou fosfato de dicálcio. A mistura de pó pode ser granulada umectando-a com um aglutinante, tal como, por exemplo, xarope, pasta de amido, mucilagem de acácia ou soluções de materiais de celulose ou polímero e prensando-a através de uma penei-

ra. Como uma alternativa para granulação, a mistura de pó pode ser realizada através de uma máquina de comprimidos, fornecendo grumos de forma não uniforme que são rompidos para formar grânulos. Os grânulos podem ser lubrificados pela adição de ácido esteárico, um sal de estearato, talco ou óleo mineral a fim de prevenir à aderência aos moldes de moldagem de comprimido. A mistura lubrificada é então prensada para fornecer comprimidos. Os compostos de acordo com a invenção podem também ser combinados com um excipiente inerte de fluxo livre e em seguida prensados diretamente para fornecer comprimidos sem realizar as etapas de granulação ou prensagem seca. Uma camada protetora transparente ou opaca consistindo em uma camada de selamento de goma-laca, uma camada de açúcar ou material polímero e uma camada de brilho de cera pode estar presente. Corantes podem ser adicionados a estes revestimentos a fim de ser capaz de diferenciar entre diferentes unidades de dosagem.

Líquidos orais, tais como, por exemplo, solução, xaropes e elixíres, podem ser preparados na forma de unidades de dosagem a fim de que uma determinada quantidade compreenda uma quantidade pré-especificada do composto. Xaropes podem ser preparados dissolvendo o composto em uma solução aquosa com um sabor adequado, enquanto que os elixíres são preparados usando um veículo alcoólico não-tóxico. Suspensões podem ser formuladas por dispersão do composto em um veículo não-tóxico. Solubilizantes e emulsificantes, tais como, por exemplo, álcoois de isoestearila etoxilados e éteres de sorbitol de polioxietileno, conservantes, aditivos de sabor, tais como, por exemplo, óleo de orteiga-pimental, ou adoçantes naturais ou sacarina ou outros adoçantes artificiais, e similares, podem igualmente ser adicionados.

As formulações de unidade de dosagem para administração oral pode, se desejado, ser encapsuladas em microcápsulas. A formulação pode também ser preparada de um tal modo que a liberação seja estendida ou retardada, tal como, por exemplo, por revestimento ou embutimento do material particulado em polímeros, cera e similares.

Os compostos de acordo com a invenção e sais, solvatos e deri-

vados fisiologicamente funcionais destes podem também ser administrados na forma de sistemas de liberação de lipossoma, tais como, por exemplo, vesículas unilamelares pequenas, vesículas unilamelares grandes e vesículas multilamelares. As lipossomas podem ser formadas de vários fosfolípidos, tais como, por exemplo, colesterol, estearilamina ou fosfatidilcolinas.

Os compostos de acordo com a invenção e os sais, solvatos e derivados fisiologicamente funcionais destes podem também ser liberados usando anticorpos monoclonais como veículos individuais aos quais as moléculas de composto são acopladas. Os compostos podem também ser acoplados a polímeros solúveis como veículos de medicamento alvejado. Tais polímeros podem abranger polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, poliidroxi propilmetacrilamidofenol, poliidroxi etil aspartamidofenol ou polilisina de óxido de polietileno, substituídos por radicais de palmitoila. Os compostos podem além disso, ser acoplados a uma classe de polímeros biodegradáveis que são adequados para obtenção de liberação controlada de um medicamento, por exemplo, ácido polilático, poliépsilon-caprolactona, ácido poliidroxi butírico, poliortoésteres, poliacetais, polidiidroxi piranos, policianoacrilatos e copolímeros de bloco reticulados ou anfipáticos de hidrogéis.

Medicamentos adaptados para administração transdérmica podem ser administrados como emplastos independentes para contato íntimo prolongado com a epiderme do receptor. Desse modo, por exemplo, o ingrediente ativo pode ser liberado do emplastro por iontoforese, como descrito em termos gerais em *Pharmaceutical Research*, 3(6):318 (1986).

Medicamentos adaptados para administração tópica podem ser formulados como ungüentos, cremes, suspensões, loções, pós, soluções, pastas, géis, *sprays*, aerossóis ou óleos.

Para o tratamento do olho ou outro tecido externo, por exemplo, boca e pele, as formulações são preferivelmente aplicadas como ungüento tópico ou creme. No caso de formulação para fornecer um ungüento, o ingrediente ativo pode ser empregado com uma base de creme parafínico ou miscível em água. Alternativamente, o ingrediente ativo pode ser formulado para fornecer um creme com uma base de creme de óleo-em-água ou uma

base de água-em-óleo.

Medicamentos adaptados para aplicação tópica ao olho incluem gotas oculares, em que o ingrediente ativo é dissolvido ou suspenso em um veículo adequado, em particular um solvente aquoso.

5 Medicamentos adaptados para aplicação tópica na boca abrangem lozangos, pastilhas e anti-séptico bucais.

Medicamentos adaptados para administração retal podem ser administrados na forma de supositórios ou enemas.

10 Medicamentos adaptados para administração nasal em que a substância veículo é um sólido, compreendem um pó grosseiro tendo um tamanho de partícula, por exemplo, na faixa de 20-500 microns, que é administrado da maneira em que a fungada é feita, isto é, por rápida inalação por meio das passagens nasais de um recipiente contendo o pó mantido próximo ao nariz. Formulações adequadas para administração como *spray*
15 nasal ou gotas nasais com um líquido como substância veículo abrangem soluções de ingrediente ativo em água ou óleo.

Medicamentos adaptados para administração por inalação abrangem pós ou neblinas finamente particuladas, que podem ser gerados por vários tipos de distribuidores pressurizados com aerossóis, nebulizadores ou insufladores.
20

Medicamentos adaptados para administração vaginal podem ser administrados como pessários, tampões, cremes, géis, pastas, espumas ou formulações de *spray*.

Medicamentos adaptados para administração parenteral incluem
25 soluções de injeção estéreis aquosas ou não-aquosas compreendendo anti-oxidantes, tampões, bacteriostáticos e solutos, por meio dos quais a formulação é tornada isotônica com o sangue do receptor a ser tratado; e suspensões estéreis aquosas e não-aquosas, que podem compreender meios de suspensão e espessantes. As formulações podem ser administradas em
30 recipientes de dose única ou múltiplas doses, por exemplo, ampolas e frascos selados, e armazenados em estado seco por congelamento (liofilizado), de modo que apenas a adição do líquido veículo estéril, por exem-

plo, água para os propósitos de injeção, imediatamente antes do uso seja necessária. Soluções de injeção e suspensões preparadas de acordo com a receita podem ser preparadas de pós estéreis, grânulos e comprimidos.

5 Não é preciso dizer que, além dos constituintes particularmente mencionados acima, os medicamentos de acordo com a invenção podem também compreender outros agentes usuais na técnica com respeito ao tipo particular de formulação farmacêutica; desse modo, por exemplo, medicamentos que são adequados para administração oral podem incluir aromatizantes.

10 Uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da presente invenção depende de diversos fatores, incluindo, por exemplo, a idade e o peso do receptor, a condição precisa que requer tratamento, e sua severidade, a natureza da formulação e o método de administração, e é finalmente determinado pelo médico assistente ou veterinário. Entretanto,
15 uma quantidade eficaz de um composto da fórmula I para o tratamento das doenças de acordo com a invenção é geralmente na faixa de 0,1 a 100 mg/kg em peso corporal do receptor (mamífero) por dia e particularmente tipicamente na faixa de from 1 a 10 mg/kg em peso corporal por dia. Desse modo, a quantidade real por dia para um mamífero adulto pesando 70 kg
20 é geralmente entre 70 e 700 mg, onde esta quantidade pode ser administrada como uma dose individual por dia ou mais usualmente em uma série de meias-doses (tais como, por exemplo, duas, três, quatro, cinco ou seis) por dia, de modo que a dose diária total seja a mesma. Uma quantidade eficaz de um sal ou solvato ou de um derivado fisiologicamente funcional destes
25 pode ser determinada como uma fração da quantidade eficaz do composto de acordo com a própria invenção.

Os compostos de acordo com a invenção exibem uma atividade biológica vantajosa que pode facilmente ser detectada em ensaios de enzima. Em tais ensaios com base em enzima, os compostos de acordo com a
30 invenção preferivelmente exibem e causam um efeito inibidor, que é geralmente documentado por valores de IC_{50} em uma faixa adequada, preferivelmente na faixa micromolar e mais preferivelmente na faixa nanomolar.

A presente invenção refere-se a compostos de acordo com a invenção como efetores, preferivelmente como inibidores das séries de reação de sinalização descritas aqui. A invenção, portanto, particularmente preferivelmente refere-se a compostos de acordo com a invenção como ativa-
5 dores e inibidores de proteína cinases, preferivelmente como inibidores de serina/treonina cinases, em particular de cinase dependente de fosfoinosítido (PDK). Os compostos de acordo com a invenção são particularmente eficazes aqui na inibição de serina/treonina cinase PDK1.

Como acima descrito, as séries de reação de sinalização influenciadas pelos compostos de acordo com a invenção são relevantes para
10 várias doenças. Conseqüentemente, os compostos de acordo com a invenção são úteis na profilaxia e/ou tratamento de doenças que são dependentes das referidas séries de reação de sinalização através da interação com uma ou mais das referidas séries de reação de sinalização.

15 A presente invenção, portanto, além disso, refere-se ao uso de compostos de acordo com a invenção e/ou sais fisiologicamente aceitáveis, derivados, solvatos e estereoisômeros destes, incluindo misturas destes em todas as relações, para a preparação de um medicamento para o tratamento e/ou profilaxia de doenças, em particular doenças que são causadas, medi-
20 adas e/ou propagadas por proteína cinases e/ou por transdução de sinal mediada por cinase. Preferência é dada aqui às serina/treonina cinases, particularmente preferivelmente PDK1.

Além disso, os presentes compostos são adequados como ingredientes farmacêuticamente ativos, em particular para humanos, no tra-
25 tamento de doenças induzidas por cinases. A expressão "doenças induzidas por cinase" refere-se a condições patológicas que são dependentes da atividade de uma ou mais proteína cinases. As proteína-cinases participam ou diretamente ou indiretamente em séries de reação de transdução de sinal de uma variedade de atividades celulares, incluindo proliferação, adesão e mi-
30 gração, bem como diferenciação. Doenças associadas com atividade de proteína cinase incluem câncer, crescimento de tumor, arteriosclerose, retinopatia diabética e doenças inflamatórias.

As doenças descritas aqui são geralmente divididas em dois grupos, doenças hiperproliferativas e não-hiperproliferativas. Neste contexto, psoríase, artrite, inflamação, endometriose, cicatrização, hiperplasia prostática benigna, doenças imunológicas, doenças autoimunes e doenças de imunodeficiência são consideradas como doenças não-cancerosas, das
5 quais artrite, inflamação, doenças imunológicas, doenças autoimunes e doenças de imunodeficiência são geralmente consideradas como doenças não-hiperproliferativas.

Neste contexto, câncer de cérebro, câncer de pulmão, câncer de
10 célula escamosa, câncer de bexiga, câncer gástrico, câncer pancreático, câncer hepático, câncer renal, câncer intestinal, câncer de mama, câncer de cabeça, câncer de pescoço, câncer esofágico, câncer ginecológico, câncer de tireóide, linfomas, leucemia crônica e leucemia aguda devem ser considerados como doenças cancerosas, todas as quais são geralmente conta-
15 das no grupo de doenças hiperproliferativas. Especialmente crescimento de célula cancerosa e especialmente crescimento de célula cancerosa mediado diretamente ou indiretamente por PDK1 é uma doença que é um alvo da presente invenção.

A presente invenção, portanto, refere-se ao uso de compostos
20 de acordo com a invenção para a preparação de um medicamento para o tratamento e/ou profilaxia das referidas doenças e também a um método para o tratamento das referidas doenças que compreendem a administração de um ou mais compostos de acordo com a invenção a um paciente em necessidade de uma tal administração.

25 O receptor ou paciente pode pertencer a qualquer espécie mamífera, por exemplo, uma espécie primata, particularmente humanos; roedores, incluindo camundongos, ratos e *hamsters*; coelhos; cavalos, vacas, cães, gatos, etc. Modelos animais são de interesse para investigações experimentais, fornecendo um modelo para o tratamento de doença humana.

30 A sensibilidade de uma célula particular ao tratamento com os compostos de acordo com a invenção pode ser determinada por testes *in-vitro*. Tipicamente, uma cultura da célula é incubada com um composto de

acordo com a invenção em várias concentrações para um período de tempo que é suficiente para permitir os ingredientes ativos induzirem a morte celular ou inibirem a migração, geralmente entre cerca de uma hora e uma semana. Testes *in-vitro* podem ser realizados usando células cultivadas de uma amostra de biópsia. As células viáveis restantes após o tratamento são então contadas.

A dose varia dependendo do composto específico usado, a doença específica, o estado do paciente, etc. Uma dose terapêutica é tipicamente suficiente consideravelmente para reduzir a população celular indesejada no tecido alvo, enquanto que a viabilidade do paciente é mantida. O tratamento é geralmente continuado até uma redução considerável ter ocorrido, por exemplo, uma redução de pelo menos cerca de 50% na contagem de célula específica, e pode ser continuado até essencialmente mais nenhuma célula indesejada ser detectada no corpo.

Para a identificação de inibidores de cinase, vários sistemas de ensaio estão disponíveis. Em ensaio de proximidade de cintilação (Sorg e outro, J. of. Biomolecular Screening:7, 11-19, 2002) e ensaio de *Placa instantânea*, a fosforilação radioativa de uma proteína ou peptídeo como substrato com γ ATP é avaliado. Na presença de um composto inibidor, um sinal radioativo diminuído, ou nenhum, é detectável. Além disso, tecnologias de transferência de energia de ressonância de fluorescência resolvida com o tempo homogênea (HTR-FRET) e polarização de fluorescência (FP) são adequadas como métodos de ensaio (Sills e outro, J. of Biomolecular Screening, 191-214, 2002).

Outros métodos de ensaio ELISA não-radioativos usam fosfoanticorpos específicos (fosfo-ABs). O fosfo-AB liga-se apenas ao substrato fosforilado. Esta ligação pode ser detectada por quimioluminescência usando um segundo anticorpo antiovelha conjugado à peroxidase (Ross e outro, Biochem. J. 366:977-981, 2002).

Existem muitas doenças e condições associadas com a desregulação de proliferação celular e morte celular (apoptose). As doenças e condições que podem ser tratadas, prevenidas ou melhoradas por compos-

tos de acordo com a invenção incluem, porém não estão limitadas às doenças e condições listadas abaixo. Os compostos de acordo com a invenção são adequados no tratamento e/ou profilaxia de diversas diferentes doenças e condições onde existe proliferação e/ou migração de células de músculo

5 liso e/ou células inflamatórias dentro da camada íntima de um vaso, resultando em fluxo sanguíneo restrito através daquele vaso, por exemplo, no caso de lesões oclusivas neoíntimas. Doenças vasculares de transplante oclusivo de interesse incluem aterosclerose, doença vascular coronariana após transplante, estenose de enxerto de veia, restenose protética perianastomótica, restenose após angioplastia ou substituição de *Stent* e similares.

10

A presente invenção abrange o uso dos compostos de acordo com a invenção para o tratamento ou prevenção de câncer. Em particular, a invenção refere-se ao uso de compostos de acordo com a invenção e/ou sais fisiologicamente aceitáveis, derivados, solvatos e estereoisômeros destes, incluindo misturas destes em todas as relações, para a preparação de

15 um medicamento para o tratamento e/ou profilaxia de tumores sólidos, onde o tumor sólido é particularmente preferivelmente selecionado do grupo que consiste e, tumor do cérebro, tumor do trato urogenital, tumor do sistema linfático, tumor do estômago, tumor laríngeo, tumor do pulmão. Tumores sólidos selecionados do grupo que consiste em leucemia monocítica, adenocarcinoma de pulmão, carcinomas de pulmão de célula pequena e célula não-pequena, carcinoma de célula renal, carcinoma endometrial, mieloma múltiplo, câncer de próstata, câncer colorretal, câncer pancreático, glioblastomas e carcinoma de mama podem preferivelmente também ser tratados

20 com medicamentos que compreendem compostos de acordo com a invenção.

25

Os presentes compostos são também adequados para combinação com agentes anticâncer conhecidos. Estes agentes anticâncer conhecidos incluem os seguintes: moduladores de receptor de estrogênio,

30 moduladores de receptor de androgênio, moduladores de receptor de retinóide, substâncias citotóxicas, agentes antiproliferativos, inibidores de prenil-proteína transferase, inibidores de HMG-CoA redutase, inibidores de HIV

protease, inibidores de transcriptase reversa, inibidores de fator de crescimento e inibidores de angiogênese. Os presentes compostos são particularmente adequados para administração ao mesmo tempo como radioterapia.

5 "Moduladores de receptor de estrogênio" refere-se a compostos que interferem com ou inibem a ligação de estrogênio ao receptor, independente do mecanismo. Exemplos de moduladores de receptor de estrogênio incluem, porém não estão limitados a tamoxifeno, raloxifeno, idoxifeno, LY353381, LY 117081, toremifeno, fulvestrant, 4-[7-(2,2-dimetil-1-oxopropóxi-4-metil-2-[4-[2-(1-piperidinil)etóxi]fenil]-2H-1-benzopiran-3-il]fenila
10 2,2-dimetilpropanoato, 4,4'-diidroxibenzofenona-2,4-dinitrofenilhidrazona e SH646.

"Moduladores de receptor de androgênio" refere-se a compostos que interferem com ou inibem a ligação de androgênios ao receptor, independente do mecanismo. Exemplos de moduladores de receptor de androgênio incluem finasterida e outros inibidores de 5 α -redutase, nilutamida, flutamida, bicalutamida, liarozol e acetato de abiraterona.
15

"Moduladores de receptor de retinóide" refere-se a compostos que interferem com ou inibem a ligação de retinóides ao receptor, independente do mecanismo. Exemplos de tais moduladores de receptor de retinóide incluem bexaroteno, tretinoína, ácido 13-cis-retinóico, ácido 9-cis-retinóico, α -difluorometilornitina, ILX23-7553, trans-N-(4'-hidroxifenil)retinamida e N-4-carboxifenilretinamida.
20

"Substâncias citotóxicas" refere-se a compostos que resultam em morte celular primeiramente através de ação direta sobre a função celular ou que inibem ou interferem com mitose celular, incluindo agentes de alquilação, fatores de necrose de tumor, intercaladores, inibidores de microtubulina e inibidores de topoisomerase.
25

Exemplos de substâncias citotóxicas incluem, porém não estão limitadas a tirapazimina, sertenef, caquectina, ifosfamida, tasonermina, lonidamina, carboplatina, altretamina, prednimustina, dibromodulcitol, ranimustina, fotemustina, nedaplatina, oxaliplatina, temozolomida, heptaplatina, es-
30

tramustina, tosilato de improsulfan, trofosfamida, nimustina, cloreto de di-
 brospídio, pumitepa, lobaplatina, satraplatina, profiromicina, cisplatina, iro-
 fulven, dexifosfamida, cis-aminadicloro(2-metilpiridina)platina, benzilguanina,
 glufosfamida, GPX100, tetracloreto de (trans,trans,trans)bis-mu-(hexano-1,6-
 5 diamina)mu[diaminaplatina(II)]bis[diamina(cloro)platina(II)], diarisidinilesper-
 mina, trióxido arsênico, 1-(11-dodecilamino-10-hidroxiundecil)-3,7-
 dimetilxantina, zorrubicina, idarrubicina, daunorrubicina, bisantreno, mitoxan-
 trona, pirarrubicina, pinafida, valrubicina, amrubicina, antineoplaston, 3'-
 deamino-3'-morfolino-13-deoxo-10-hidroxicarminomicina, anamicina, galae-
 10 rubicina, elinafida, MEN10755 e 4-demetóxi-3-deamino-3-aziridinil-4-
 metilsulfonildaunorubicina (vide o WO 00/50032).

Exemplos de inibidores de microtubulina incluem paclitaxel, sul-
 fato de vindesina, 3',4'-dideidro-4'-deóxi-8'-norvincaleucoblastina, docetaxol,
 rizoxina, dolastatina, isetionato de mivobulina, auristatina, cemadotina, R-
 15 PR109881, BMS184476, vinflunina, criptoficina, 2,3,4,5,6-pentafluoro-N-(3-
 fluoro-4-metoxifenil)benzenossulfonamida, anidrovinblastina, N,N-dimetil-L-
 valil-L-valil-N-metil-L-valil-L-prolil-L-prolina-t-butilamida, TDX258 e
 BMS188797.

Alguns exemplos de inibidores de topoisomerase são topotecan,
 20 hicaptamina, irinotecan, rubitecan, 6-etoxipropionil-3',4'-O-exobenzilideno-
 cartreusina, 9-metóxi-N,N-dimetil-5-nitropirazol[3,4,5-kl]acridina-2-(6H)propa-
 namina, 1-amino-9-etil-5-fluoro-2,3-diidro-9-hidróxi-4-metil-1H,12H-benzo-
 [de]pirano[3',4':b,7]indolizino[1,2b]quinolina-10,13(9H,15H)-diona, lurtotecan,
 7-[2-(N-isopropilamino)etil]-(20S)camptotecina, BNP1350, BNPI1100,
 25 BN80915, BN80942, fosfato de etoposida, teniposida, sobuzoxano, 2'-
 dimetilamino-2'-deoxietoposida, GL331, N-[2-(dimetilamino)etil]-9-hidróxi-5,6-
 dimetil-6H-pirido[4,3-b]carbazol-1-carboxamida, asulacrina, (5a,5aB,8aa,9b)-
 9-[2-[N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metilamino]etil]-5-[4-hidróxi-3,5-dimetoxifenil]-
 5,5a,6,8,8a,9-hexohidrofuro(3',4':6,7)nafto(2,3-d)-1,3-dioxol-6-ona, 2,3-(meti-
 30 lenodióxi)-5-metil-7-hidróxi-8-metoxibenzo[c]fenantridínio, 6,9-bis[(2-amino-
 etil)amino]benzo[g]isoquinolina-5,10-diona, 5-(3-aminopropilamino)-7,10-di-
 dróxi-2-(2-hidroxietilaminometil)-6H-pirazol[4,5,1-de]acridin-6-ona, N-[1-[2-

(dietilamino)etilamino]-7-metóxi-9-oxo-9H-tioxanten-4-ilmetil]formamida, N-(2-(dimetilamino)etil)acridina-4-carboxamida, 6-[[2-(dimetilamino)etil]-amino]-3-hidróxi-7H-indeno[2,1-c]quinolin-7-ona e dimesna.

"Agentes antiproliferativos" incluem oligonucleotídeos de RNA e DNA anti-sentido tais como G3139, ODN698, RVASKRAS, GEM231 e INX3001 e antimetabólitos tais como enocitabina, carmofur, tegafur, pentos-
 5 tatina, doxifluridina, trimetrexato, fludarabina, capecitabina, galocitabina, oc-
 fosfato de citarabina, hidrato de sódio de fosteabina, raltitrexed, paltitrexid,
 emitefur, tiazofurin, decitabina, nolatrexed, pemetrexed, nelzarabina, 2'-
 10 deóxi-2'-metilidenecitidina, 2'-fluorometileno-2'-deoxicitidina, N-[5-(2,3-diidro-
 benzofuril)sulfonil]-N'-(3,4-diclorofenil)uréia, N6-[4-deóxi-4-[N2-[2(E),4(E)-
 tetradecadienoil]glicilamino]-L-glicero-B-L-manoheptopiranosil]adenina, apli-
 dina, ecteinascidina, troxacitabina, ácido 4-[2-amino-4-oxo-4,6,7,8-tetraidro-
 3H-pirimidino[5,4-b]-1,4-tiazin-6-il-(S)-etil]-2,5-tienoil-L-glutâmico, aminopte-
 15 rina, 5-fluorouracila, alanosinea, éster de ácido 11-acetil-8-(carbamoilo-
 ximetil)-4-formil-6-metóxi-14-oxa-1,11-diazatetraciclo(7.4.1.0.0)tetradeca-
 2,4,6-trien-9-ilacético, swainsonina, lometrexol, dexrazoxano, metioninase,
 2'-ciano-2'-deóxi-N4-palmitoil-1-B-D-arabinofuranosil citosina e 3-amino-
 piridina-2-carboxaldeído tiosemicarbazona. "Agentes antiproliferativos" tam-
 20 bém incluem anticorpos monoclonais para fatores de crescimento, tais como
 erbitux, trastuzumab, e genes supressores de tumor, tais como p53, que
 pode ser liberado por meio de transferência de gene mediado por vírus re-
 combinante (vide a Patente dos Estados Unidos nº 6.069.134, por exemplo).

Exemplos de trabalho

25 Os seguintes exemplos servem para ilustrar a invenção. A in-
 venção não está restrita aos exemplos. Por outro lado, informação dos e-
 xemplos, em particular sobre as condições de reação, podem geralmente
 ser aplicadas para os propósitos da invenção além das circunstâncias espe-
 cíficas descritas.

30 Exemplo 1: Preparação de compostos da fórmula I

O seguinte procedimento é seguido de acordo com o diagrama
 abaixo :

1.1

Uma mistura de nitroanilina **1a** (1 equivalente) é reagida com **2** (2 equivalentes) durante 10 minutos a 130°C sem um solvente. **3a** é precipitado do produto bruto resultante por adição de acetato de etila:

- 5 4-(4-metóxi-2-nitrofenilamino)-2-metilsulfanilpirimidina-5-carboxilato de etila, 387 mg (43%); pó amarelado; HPLC: 2,73 minutos; LC-MS: 2,023, 365,0 m/e.

Os seguintes compostos da fórmula VI podem ser obtidos analogamente:

- 10 3b) 4-(4,5-dimetil-2-nitrofenilamino)-2-metilsulfanilpirimidina-5-carboxilato de etila: 335 mg (48%); pó amarelado; HPLC: 2,95 minutos; LC-MS: 2,27 minutos, 363,0 m/e.

- 3c) 4-(4-metil-2-nitrofenilamino)-2-metilsulfanilpirimidina-5-carboxilato de etila: 426 mg (49%); pó amarelado; HPLC: 2,85 minutos; 15 LC-MS: 2,170 minutos, 349,0 m/e.

- 3d) 4-(4-cloro-2-nitrofenilamino)-2-metilsulfanilpirimidina-5-carboxilato de etila: 1585 mg (72%); pó amarelado; HPLC: 2,95 minutos; LC-MS: 2,606 minutos, 369,0 m/e.

- 3e) 4-(5-metil-2-nitrofenilamino)-2-metilsulfanilpirimidina-5-carboxilato de etila: 784 mg (75%); pó amarelado; HPLC: 3,03 minutos; 20 LC-MS: 2,652 minutos, 349,0 m/e.

- 3f) 4-(4-metóxi-2-nitrofenilamino)-2-metilsulfanilpirimidina-5-carboxilato de etila: 387 mg (43%); pó amarelado; HPLC: 2,73 minutos; LC-MS: 2,023 minutos, 365,0 m/e.

- 25 3g) 4-(4-etóxi-2-nitrofenilamino)-2-metilsulfanilpirimidina-5-carboxilato de etila

- 3h) 2-metilsulfanil-4-(3-nitropiridin-2-ilamino)pirimidina-5-carboxilato de etila

- 3i) 4-(4-bromo-2-nitrofenilamino)-2-metilsulfanilpirimidina-5-carboxilato de etila 30

- 3j) 2-metilsulfanil-4-(4-metil-3-nitropiridin-2-ilamino)pirimidina-5-carboxilato de etila

1,2

3a é dissolvido em THF e reduzido para 4a durante 24 horas em temperatura ambiente e pressão atmosférica com o auxílio de Pd/C como catalisador e hidrogênio. O catalisador é filtrado, enxaguado com THF, e o produto desejado obtido por remoção do solvente por destilação em vácuo:

4-(2-amino-4-metoxifenilamino)-2-metilsulfanilpirimidina-5-carboxilato de etila: 874 mg (100%); pó amarelo; HPLC: 2,27 minutos; LC-MS: 1,38 minutos, 335,0 m/e.

Os seguintes compostos da fórmula V podem ser obtidos analogamente:

4b) 4-(2-amino-4,5-dimetilfenilamino)-2-metilsulfanilpirimidina-5-carboxilato de etila: 640 mg (100%); pó amarelo; HPLC: 2,28 minutos; LC-MS: 1,373 minutos, 333,0 m/e.

3c) 4-(2-amino-4-metilfenilamino)-2-metilsulfanilpirimidina-5-carboxilato de etila: 686 mg (93%); pó amarelo; HPLC: 2,27 minutos; LC-MS: 1,41 minutos, 319,0 m/e.

4d) 4-(2-amino-4-clorofenilamino)-2-metilsulfanilpirimidina-5-carboxilato de etila: 770 mg (97%); pó amarelo; HPLC: 2,51 minutos; LC-MS: 2,79 minutos, 339,0 m/e.

4e) 4-(2-amino-5-metilfenilamino)-2-metilsulfanilpirimidina-5-carboxilato de etila: 771 mg (98%); pó amarelo; HPLC: 2,23 minutos; LC-MS: 1,29 minutos, 319,0 m/e.

4f) 4-(2-amino-4-metoxifenilamino)-2-metilsulfanilpirimidina-5-carboxilato de etila: 874 mg (100%); pó amarelo; HPLC: 2,27 minutos; LC-MS: 1,38 minutos, 335,0 m/e.

4g) 4-(2-amino-4-etoxifenilamino)-2-metilsulfanilpirimidina-5-carboxilato de etila.

4h) 4-(3-aminopiridin-2-ilamino)-2-metilsulfanilpirimidina-5-carboxilato de etila

4i) 4-(2-amino-4-bromofenilamino)-2-metilsulfanilpirimidina-5-carboxilato de etila.

1,3

4a é saponificado sem outra purificação a 100°C (30 minutos) em um forno de microondas usando 1,5 equivalentes de solução de hidróxi-
do de sódio em dioxano (10 ml / g). O produto desejado (5a) é precipitado
por adição de ácido clorídrico, filtrado com sucção, enxaguado com um pou-
co de água e secado:

Ácido 4-(2-amino-4-metoxifenilamino)-2-metilsulfanilpirimidina-5-
carboxílico: 450 mg (98%); pó não totalmente branco; HPLC: 2,08 minutos;
LC-MS: 0,814 minutos, 307,0 m/e.

Os seguintes compostos da fórmula IV podem ser obtidos ana-
logamente:

5b) Ácido 4-(2-amino-4,5-dimetilfenilamino)-2-
metilsulfanilpirimidina-5- carboxílico: 911 mg (98%); pó não totalmente bran-
co; HPLC: 2,12 minutos; LC-MS: 1,523 minutos, 305,0 m/e.

5c) Ácido 4-(2-amino-4-metilfenilamino)-2-metilsulfanilpirimidina-
5-carboxílico: 625 mg (92%); pó não totalmente branco; HPLC: 2,09 minu-
tos; LC-MS: 1,440 minutos, 291,0 m/e.

5d) Ácido 4-(2-amino-4-clorofenilamino)-2-metilsulfanilpirimidina-
5- carboxílico: 591 mg (84%); pó não totalmente branco; HPLC: 2,31 minu-
tos; LC-MS: 1,27 minutos, 311,0 m/e.

5e) Ácido 4-(2-amino-5-metilfenilamino)-2-metilsulfanilpirimidina-
5- carboxílico: 619 mg (100%); pó não totalmente branco; HPLC: 2,07 minu-
tos; LC-MS: 0,796 minutos, 291,0 m/e.

5f) Ácido 4-(2-amino-4-metoxifenilamino)-2-
metilsulfanilpirimidina-5- carboxílico: 450 mg (98%); pó não totalmente bran-
co; HPLC: 2,08 minutos; LC-MS: 0,814 minutos, 307,0 m/e.

5g) Ácido 4-(2-amino-4-etoxifenilamino)-2-metilsulfanilpirimidina-
5- carboxílico

5h) Ácido 4-(3-aminopiridin-2-ilamino)-2-metilsulfanilpirimidina-5-
carboxílico.

5i) Ácido 4-(2-amino-4-bromofenilamino)-2-
metilsulfanilpirimidina-5- carboxílico.

5a é ciclizado com o auxílio de 1,2 equivalentes de hidrocloreto de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida, 1,2 equivalentes de HOBt e 2,2 equivalentes de 4-metilmorfolina para fornecer 6a, e o produto desejado é extraído com acetato de etila/nbutanol e purificado por cromatografia de
5 coluna usando um Flash-Master II (vide abaixo):

8-metóxi-3-metilsulfanil-5,10-diidro-2,4,5,10-tetraazadibenzo[a,d]ciclopten-11-ona: 263 mg (56%); pó amarelo; HPLC: 2,21 minutos; LC-MS: 1,01 minutos, 289,0 m/e.

Os seguintes compostos da fórmula III podem ser obtidos analogamente:
10

6b) 7,8-Dimetil-3-metilsulfanil-5,10-diidro-2,4,5,10-tetraazadibenzo[a,d]ciclopten-11-ona: 800 mg (93%); pó amarelo; HPLC: 2,31 minutos; LC-MS: 1,769 minutos, 287,0 m/e.

6c) 8-Metil-3-metilsulfanil-5,10-diidro-2,4,5,10-tetraazadibenzo[a,d]ciclopten-11-ona: 311 mg (72%); pó amarelo; HPLC: 2,24 minutos; LC-MS: 1,158 minutos, 273,0 m/e.
15

6d) 8-Cloro-3-metilsulfanil-5,10-diidro-2,4,5,10-tetraazadibenzo[a,d]ciclopten-11-ona: 108 mg (20%); pó amarelo; HPLC: 2,38 minutos; LC-MS: 1,33 minutos, 293,0 m/e.

6e) 7-Metil-3-metilsulfanil-5,10-diidro-2,4,5,10-tetraazadibenzo[a,d]ciclopten-11-ona: 617 mg (94%); pó amarelo; HPLC: 2,25 minutos; LC-MS: 1,189 minutos, 273,0 m/e.
20

6f) 8-Metóxi-3-metilsulfanil-5,10-diidro-2,4,5,10-tetraazadibenzo[a,d]ciclopten-11-ona: 263 mg (56%); pó amarelo; HPLC: 2,21 minutos; LC-MS: 1,01 minutos, 289,0 m/e.
25

6g) 8-Etóxi-3-metilsulfanil-5,10-diidro-2,4,5,10-tetraazadibenzo[a,d]ciclopten-11-ona.

6h) 3-Metilsulfanil-5,10-diidro-2,4,5,6,10-pentaazadibenzo[a,d]ciclopten-11-ona.

6i) 8-Bromo-3-metilsulfanil-5,10-diidro-2,4,5,10-tetraazadibenzo[a,d]ciclopten-11-ona.
30

Para preparação para a substituição, 6a é tratado com 4 equivalentes de ácido metacloroperbenzóico em uma mistura de THF / diclorometano (relação 1:1) (15 minutos 0°C, 2 horas TR). Após a adição de 20% de solução de sulfito de sódio, um precipitado é obtido, que é filtrado com sucção e enxaguado com um pouco de água. Este precipitado compreende cerca de 58% (de acordo com HPLC) do produto de oxidação 7a. O precipitado é aquecido, sem outra purificação, a 100°C durante 30 minutos com 1,2 equivalentes de metil(1-metilpiperidin-4-il)amina **A** com adição de 0,1 equivalente de iodeto de potássio e 1,5 equivalentes de carbonato de potássio. Após filtração e concentração em vácuo, o produto desejado 8a pode ser purificado por cromatografia de coluna por meio de HPLC preparativa:

8-metóxi-3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-5,10-diidro-2,4,5,10-tetraazadibenzo[a,d]ciclopten-11-ona: 23 mg (100%); sólido laranja-marrom; HPLC: 2,01 minutos; LC-MS: 0,458 minutos, 355,2 m/e.

Os seguintes intermediários podem ser obtidos analogamente:

8b) 7,8-Dimetil-3-[metil(1-metilpiperidin-4-il)amino]-5,10-diidro-2,4,5,10-tetraazadibenzo[a,d]ciclopten-11-ona: 11 mg (3% de teoria); sólido laranja-marrom; HPLC: 2,06 minutos; LC-MS: 1,387 minutos, 367,2 m/e.

8c) 8-Cloro-3-[metil(1-metilpiperidin-4-il)amino]-5,10-diidro-2,4,5,10-tetraazadibenzo[a,d]ciclopten-11-ona: 58 mg (47% de teoria); sólido laranja-marrom; HPLC: 2,08 minutos; LC-MS: 0,678 minutos, 373,0 m/e.

8d) 8-Metóxi-3-[metil(1-metilpiperidin-4-il)amino]-5,10-diidro-2,4,5,10-tetraazadibenzo[a,d]ciclopten-11-ona: 31 mg (9% de teoria); sólido laranja-marrom; HPLC: 2,01 minutos; LC-MS: 1,229 minutos, 369,2 m/e.

8e) 8-Metil-3-[metil(1-metilpiperidin-4-il)amino]-5,10-diidro-2,4,5,10-tetraazadibenzo[a,d]ciclopten-11-ona: 20 mg (5% de teoria); sólido laranja-marrom; HPLC: 2,02 minutos; LC-MS: 1,275 minutos, 353,2 m/e.

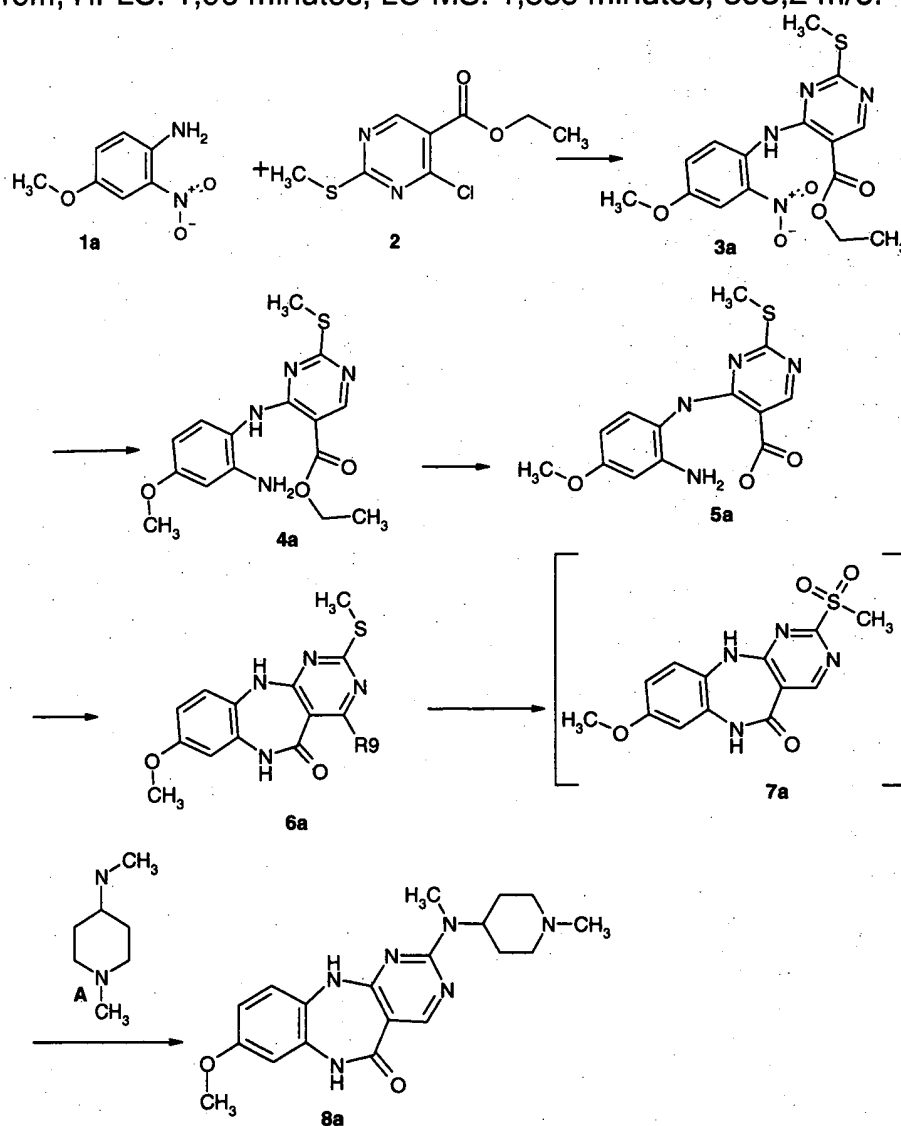
8f) 8-Metóxi-3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-5,10-diidro-2,4,5,10-tetraazadibenzo[a,d]ciclopten-11-ona: 23 mg (100% de teoria); sólido laranja-marrom; HPLC: 2,01 minutos; LC-MS: 0,458 minutos, 355,2 m/e.

8g) 7-Metil-3-[metil(1-metilpiperidin-4-il)amino]-5,10-diidro-2,4,5,10-tetraazadibenzo[a,d]ciclopten-11-ona: 13 mg (9% de teoria); sólido

laranja-marrom; HPLC: 1.92 minutos; LC-MS: 1,273 minutos, 353,2 m/e.

8h) 7-Metil-3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-5,10-diidro-2,4,5,10-tetraazadibenzo[a,d]ciclopten-11-ona: 5 mg (2% de teoria); sólido laranja-marrom; HPLC: 1.96 minutos; LC-MS: 1,253 minutos, 339,2 m/e.

5 8i) 7,8-Dimetil-3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-5,10-diidro-2,4,5,10-tetraazadibenzo[a,d]ciclopten-11-ona: 70 mg (21% de teoria); sólido laranja-marrom; HPLC: 1,96 minutos; LC-MS: 1,338 minutos, 353,2 m/e.



O seguinte equipamento é usado:

A cromatografias de coluna é realizada usando o Flash-Master II (Biotage, Sweden). Os cartuchos de plástico são carregados com sílica-gel tendo um tamanho de partícula de 0,003-0,006 mm (Merck Eurolab, Darmstadt).

A HPLC preparativa é realizada usando uma coluna Chromolith Prep (RP-18e 100-25 mm), uma bomba gradiente K-1800 e um coletor de fração Büchi B684. Para a separação, uma mistura de água / 0,1% de TFA (eluente A) e acetonitrila / 0,1% de TFA (eluente B) é empregada em uma taxa de fluxo de 30 ml/minuto.

HPLC Analítico: os espectros de HPLC são registrados e processados usando uma bomba gradiente Lichrograph L-6200A, um detector de disposição de diodo L-4500A e uma coluna Chromolith Speed ROD RP-18e 50-4,6 mm (todos Merck, Darmstadt) e com o auxílio do programa de computador D-6500 DAD System Manager Revision 1. As purezas de HPLC são medidas por métodos de detecção de UV a 220 nm. Para as determinações de pureza, um gradiente de água / 0,1% de TFA (eluente A) e acetonitrila / 0,1% de TFA (eluente B) é usado em uma taxa de fluxo de 3 ml/minuto e um tempo de realização de 5 minutos. Os dados de HPLC denotados por (1) na Tabela 1 foram obtidos usando este método. Para os dados de HPLC denotados por (2), uma taxa de fluxo de 1,5 ml/minuto e um tempo de realização de 6 minutos foi usado. Os tempos de retenção determinados duas vezes, denotados por um asterisco, indicam a presença de conformistas.

Os espectros de HPLC-MS são registrados e medidos usando o sistema Agilent 1100 e uma coluna Chromolith Speed ROD RP-18e 50-4,6 mm. Para as separações, um gradiente de água / 0,1% de TFA (eluente A) e acetonitrila / 0,1% de TFA (eluente B) foi usado em uma taxa de fluxo de 2,4 ml/minuto. Os dados de HPLC-MS indicados na Tabela 1 foram obtidos usando este método.

25 Exemplo 2: Inibição de PDK1 (IC₅₀)

O ensaio de cinase pode ser realizado como um ensaio de placa instantânea de 384 cavidades. 3,4 nM de His6-PDK1(Δ 1-50), 400 nM de PDKtide (biotin-bA-bA-KTFCGTPEYL-APEVRREPRILSEEEQEMFRDFDYIADWC) e 4 μ M de ATP (com 0,2 μ Ci de 33P-ATP/cavidade) são incubados a 30°C durante 60 minutos em um volume total de 50 μ l (50 mM de TRIS, 10 mM de acetato de Mg, 0,1% de mercaptoetanol, 0,02% de Brij35, 0,1% de BSA, pH 7,5) com ou sem substância

teste (5 - 10 concentrações). A reação é interrompida usando 25 µl de 200 mM de solução de EDTA, filtrada com sucção após 30 minutos em temperatura ambiente, e as cavidades são lavadas com 3 vezes 100 µl de 0,9% de solução de NaCl. O conteúdo não específico da reação de cinase (absoluto) é determinado usando 100 nM de estaurosporina. A radioatividade é medida usando uma registradora de cintilação Topcount (PerkinElmer, USA). Os valores de IC50 são calculados usando o programa de computador RS1.

Outras constantes de inibição de compostos de acordo com a invenção são mostradas na Tabela 1.

Os seguintes exemplos referem-se à composições farmacêuticas:

Exemplo 3a: Frascos de Injeção

Uma solução de 100 g de um ingrediente ativo de acordo com a invenção e 5 g de hidrogenofosfato dissódico em 3 litros de água bidistilada é ajustada para o pH 6,5 usando 2N de ácido clorídrico, filtrada estéril, transferida para dentro de frascos de injeção, liofilizada sob condições estéreis e selada sob condições estéreis. Cada frasco de injeção contém 5 mg de ingrediente ativo.

Exemplo 3b: Supositórios

Uma mistura de 20 g de um ingrediente ativo de acordo com a invenção com 100 g de lecitina de soja e 1400 g de manteiga de cacau é derretida, vertida em moldes e deixada resfriar. Cada supositório contém 20 mg de ingrediente ativo.

Exemplo 3c: Solução

Uma solução é preparada de 1 g de um ingrediente ativo de acordo com a invenção, 9,38 g de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ e 0,1 g de cloreto de benzalcônio em 940 ml de água bidistilada. O pH é ajustado para 6,8, e a solução é preparada para 1 litro e esterilizada por irradiação. Esta solução pode ser usada na forma de gotas oculares.

Exemplo 3d: Unguento

500 mg de um ingrediente ativo de acordo com a invenção são misturados com 99,5 g de Vaselina sob condições assépticas.

Exemplo 3e: Comprimidos

- 5 Uma mistura de 1 kg de ingrediente ativo, 4 kg de lactose, 1,2 kg de amido de batata, 0,2 kg de talco e 0,1 kg de estearato de magnésio é prensada para fornecer comprimidos de uma maneira convencional de um tal modo que cada comprimido contenha 10 mg de ingrediente ativo.

Exemplo 3f: Drágeas

Os comprimidos são prensados analogamente ao Exemplo 5e e subsequenteemente revestidos de uma maneira convencional com um revestimento de sacarose, amido de batata, talco, tragacanto e corante.

10 Exemplo 3g: Cápsulas

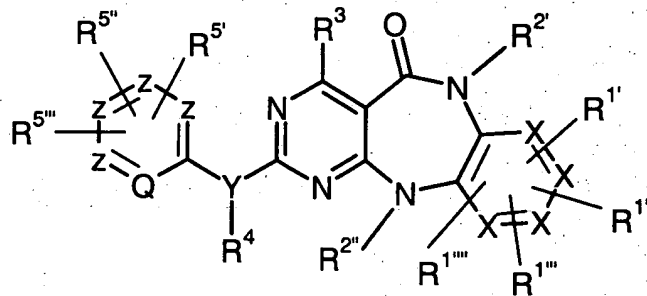
2 kg de ingrediente ativo são introduzidos em cápsulas de gelatina dura de uma maneira convencional de um tal modo que cada cápsula contenha 20 mg do ingrediente ativo.

Exemplo 3h: Ampolas

- 15 Uma solução de 1 kg de um ingrediente ativo de acordo com a invenção em 60 litros de água bidistilada é filtrada estéril, transferida para ampolas, liofilizada sob condições estéreis e selada sob condições estéreis. Cada ampola contém 10 mg de ingrediente ativo.

REIVINDICAÇÕES

1. Compostos da fórmula I



I,

em que

$R^1, R^1', R^1'', R^1''', R^3, R^4, R^5, R^5', R^5''$

- 5 cada qual, independentemente um do outro, denota H, A, R^6 , Ar, OR^6 , SR^6 , OAr, SAr, $N(R^6)_2$, NHar, Hal, NO_2 , CN, $(CH_2)_mCOOR^6$, $(CH_2)_mCOOAr$, $(CH_2)_mCON(R^6)_2$, $(CH_2)_mCONAAr$, COA, COR^6 , COAr, $S(O)_mA$, $S(O)_mAr$, NACOA, NACOA, $NASO_2A$, $NASO_2Ar$, NHCOA, NHCOAr, $NHCON(R^6)_2$, NHCONHA, NHCONHAr, $SO_2N(R^6)_2$, SO_2NAAr , $M(CH_2)_nN(R^6)_2$, $M(CH_2)_nNAR^6$, $M(CH_2)_nNA_2$, $M(CH_2)_n(R^6)_n$, $M(CH_2)_n(R^6)_n$, $M(CH_2)_n(R^6)_n$, $M(CH_2)_n(R^6)_n$, $M(CH_2)_n$ -oxopiperazina, $M(CH_2)_n$ -oxomorfolina, $M(CH_2)_n$ -oxopirrolidina, $M(CH_2)_nC(CH_3)_n(CH_2)_nN(R^6)_2$, $M(CH_2)_nM(R^6)_nSO_mA$, $M(CH_2)_nM(R^6)_nSO_mM(R^6)_n$, $M(CH_2)_nM(R^6)_nSO_mAr$, $(CH_2)_nM(R^6)_nSO_mA$, $(CH_2)_nM(R^6)_nSO_mM(R^6)_n$, $(CH_2)_nM(R^6)_nSO_mAr$, $M(CH_2)_nSO_mA$, $M(CH_2)_nSO_mN(R^6)_nA$, $M(CH_2)_nSO_mAr$, $(CH_2)_nSO_mA$, $(CH_2)_nSO_mM(R^6)_n$, $(CH_2)_nSO_mAr$,
- 10
- 15

onde dois radicais adjacentes R^1, R^1', R^1'' ou R^1''' podem formar um carbo- ou heterociclo de cinco ou seis membros, saturado ou insaturado que é opcionalmente mono- ou dissustituído por M com um outro,

- 20 R^2, R^2'' cada qual, independentemente um do outro, denota R^6 , R^6 denota H, Hal, OH, CN, NH_2 , NO_2 , SO_2 , alquila não ramificada ou ramificada tendo 1 a 4 átomos de C, em que um grupo CH_2 pode ser substituído por um átomo de O ou S e/ou por um grupo NH, NA, CONH, NHCO ou $-CH=CH-$ e/ou, além disso, 1 a 4 átomos de H podem ser substituídos por Hal, e em que um grupo CH_3 pode ser substituído por Hal, OH, CN, NH_2 , NHR^7 , NR^7_2 , NO_2 ou SO_2 , onde R^7 = metila ou etila, onde dois radicais R^6 , juntamente com o átomo ao qual eles são ligados, podem formar um
- 25

carbo- ou heterociclo de cinco ou seis membros saturado ou insaturado,

n denota 0, 1, 2, 3, 4 ou 5,

m denota 0, 1 ou 2,

5 A denota alquila não ramificada, ramificada ou cíclica tendo 1 a 14 átomos de C, em que um ou dois grupos CH_2 podem ser substituídos por um átomo O ou S e/ou por um NH, CONH, NHCO, CO ou $-\text{CH}=\text{CH}-$ e/ou, além disso, 1 a 7 átomos de H podem ser substituídos por Hal, e em que um ou dois grupos CH_3 podem ser substituídos por R^6 ,

10 Ar denota um homo- ou heterociclo aromático mono- ou bicíclico tendo 1 a 4 átomos de N, O e/ou S e 5 a 10 átomos de esqueleto, que podem ser não substituídos ou mono-, di- ou trissubstituídos por carbonila, oxigênio, Hal, A, OH, OA, NH_2 , NHA, NA_2 , NO_2 , CN, OCN, SCN, COOH, COO-A, CONH_2 , CONHA, CONA_2 , NHCOA, NHCONH_2 , NHSO_2A , CHO, COA, SO_2NH_2 e/ou $\text{S}(\text{O})_m\text{A}$,

15 Hal denota F, Cl, Br ou I,

X denota CR^1 , CHR^1 , N, NR^1 , O ou S, onde pelo menos um grupo X em cada composto da fórmula I é CR^1 ou CHR^1 e onde além disso um grupo O ou S não é ligado diretamente a um grupo N, NR^1 , O ou S,

Y denota NR^4 , O ou S,

20 Z denota CR^5 , CHR^5 , N, NR^5 , O ou S, onde pelo menos dois grupos Z em cada composto da fórmula I são CR^5 ou CHR^5 e onde além disso um grupo O ou S não é ligado diretamente a um grupo N, NR^5 , O ou S,

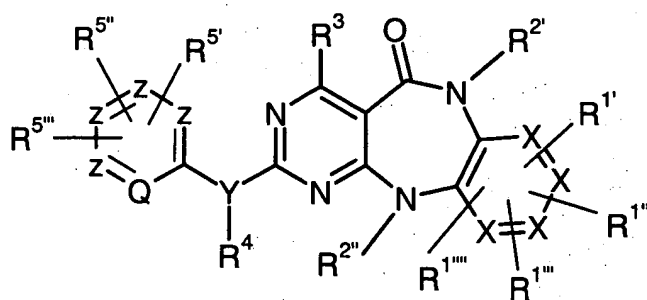
Q denota CR^5 , CHR^5 , ou uma ligação,

M denota NH, O, S e

25 ----- denota uma ligação simples ou dupla,

e sais farmaceuticamente aceitáveis, derivados, solvatos e estereoisômeros destes, incluindo misturas destes em todas as relações .

2. Compostos de acordo com a reivindicação 1, que conformam-se com a fórmula AII

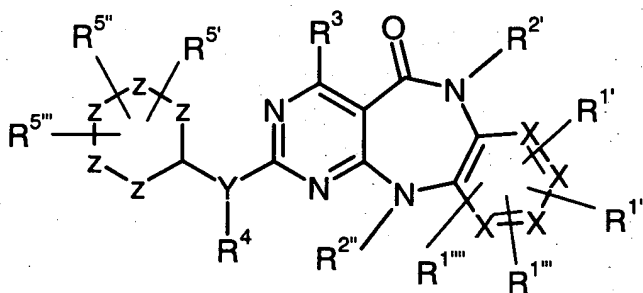


AII,

em que R^1 , $R^{1'}$, $R^{1''}$, $R^{1'''}$, $R^{2'}$, $R^{2''}$, R^3 , R^4 , $R^{5'}$, $R^{5''}$, $R^{5'''}$, R^6 , Q , X , Y e Z têm o significado indicado para a fórmula I, e sais farmaceuticamente aceitáveis, derivados, solvatos e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as relações.

5

3. Compostos de acordo com a reivindicação 1 ou 2, que conformam-se com a fórmula AIII

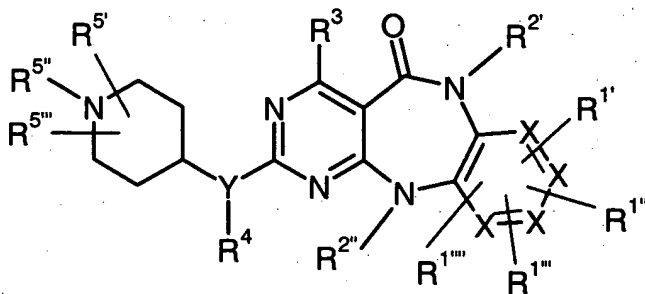


AIII,

em que R^1 , $R^{1'}$, $R^{1''}$, $R^{1'''}$, $R^{2'}$, $R^{2''}$, R^3 , R^4 , $R^{5'}$, $R^{5''}$, $R^{5'''}$, R^6 , X , Y e Z têm o significado indicado para a fórmula I, e sais farmaceuticamente aceitáveis, derivados, solvatos e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as relações.

10

4. Compostos de acordo com uma ou mais das reivindicações 1 a 3, que conformam-se com a fórmula AIV

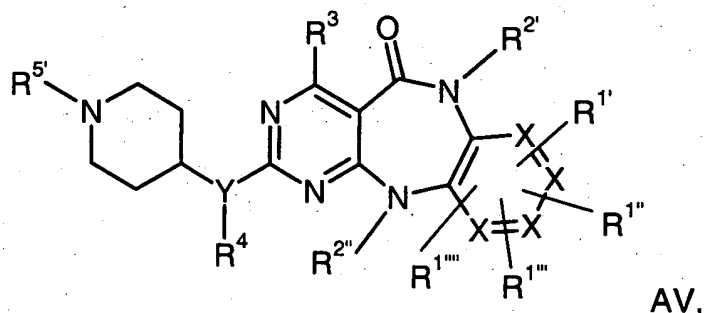


AIV,

em que R^1 , $R^{1'}$, $R^{1''}$, $R^{1'''}$, $R^{2'}$, $R^{2''}$, R^3 , R^4 , $R^{5'}$, $R^{5''}$, $R^{5'''}$, R^6 , X , Y e Z têm o significado indicado para a fórmula I, e sais farmaceuticamente aceitáveis, derivados, solvatos e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as relações.

15

5. Compostos de acordo com uma ou mais das reivindicações 1 a 4, que conformam-se com a fórmula AV



em que R^{1'}, R^{1''}, R^{1'''}, R^{1''''}, R^{2'}, R^{2''}, R³, R⁴, R^{5'}, R^{5''}, R^{5'''}, R⁶, X, Y e Z têm o significado indicado para a fórmula I, e sais farmacêuticamente aceitáveis, derivados, solvatos e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as relações .

6. Compostos de acordo com uma ou mais das reivindicações 1 a 5, em que os radicais não designados em maiores detalhes têm o significado indicado para a fórmula I, porém em que

na sub-fórmula Aa

X denota CR^1 ou CHR^1 ,

na sub-fórmula Ab

um dos radicais X denota N ou NR¹,

o outro dos três radicais X denota CR^1 ou CHR^1 .

na sub-fórmula Ac

R^{5'} denota metila,

na sub-fórmula Ad

R^3 denota H ,

na sub-fórmula Ae

$R^{2'}, R^{2''}$ denota H ,

na sub-fórmula Af

Y denota NR^4 ,

R⁴ denota H ou metila.

na sub-fórmula Ag

$R^{1'}, R^{1''}$ denota H ,

$R^{1''}$ denota H, Hal ou metila,

$R^{1''}$ denota H, Hal, metila, etila, n-propila, 2-propila, butila, isobu-

tila, sec-butila, terc-butila, metóxi, CHal_3 , CF_3 , OH , $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, SCH_2CH_3 , NHCH_3 , $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, CN , COOH , COOCH_3 , SO_2OH , OCHal_3 , OCF_3 , NHCOA , NHCOAr , $\text{NHCON}(\text{R}^6)_2$, NHCONHA , NHCONHAr , onde A e R^6 são H, ciclo-pentila, cicloexila, n-propila, 2-propila, etila, sec-butila ou terc-butila e Ar é

5 tioen-2 ou 3-ila, 3,5-dimetilisoxazol-4-ila, e dois radicais R^6 , juntamente com o átomo de nitrogênio de amida, podem formar um anel tetraidropirrol, na sub-fórmula Ah

um dos radicais X denota N ou NR^1 ,

o outro dos três radicais X denota CR^1 ou CHR^1 ,

Y denota NR^4 ,

R^4 denota H ou metila,

R^5 denota metila,

R^2 , $\text{R}^{2'}$, R^3 denota H,

$\text{R}^{1'}$, $\text{R}^{1''}$ denota H,

$\text{R}^{1'''} \text{ denota H, Hal ou metila,}$

$\text{R}^{1''''} \text{ denota H, Hal, metila, etila, n-propila, 2-propila, butila, iso-}$

butila, sec-butila, terc-butila, metóxi, CHal_3 , CF_3 , OH , $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, SCH_2CH_3 , NHCH_3 , $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, CN , COOH , COOCH_3 , SO_2OH , OCHal_3 , OCF_3 ,

NHCOA , NHCOAr , $\text{NHCON}(\text{R}^6)_2$, NHCONHA , NHCONHAr , onde A e R^6 são

20 H, ciclopentila, cicloexila, n-propila, 2-propila, etila, sec-butila ou terc-butila e

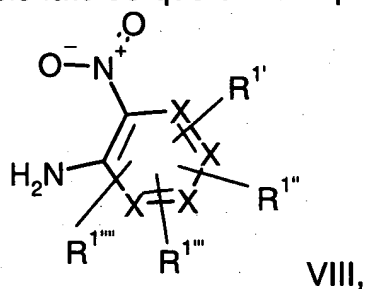
Ar é tioen-2 ou 3-ila, 3,5-dimetilisoxazol-4-ila, e dois radicais R^6 , juntamente

com o átomo de nitrogênio de amida, podem formar um anel tetraidropirrol,

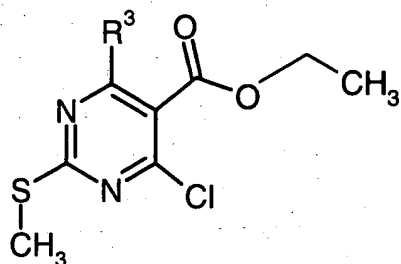
e sais farmaceuticamente aceitáveis, derivados, solvatos e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as relações .

25 7. Processo para a preparação de compostos da fórmula I e sais

fisiologicamente aceitáveis, derivados, solvatos e estereoisômeros dos mesmos, caracterizado pelo fato de que um composto da fórmula VIII

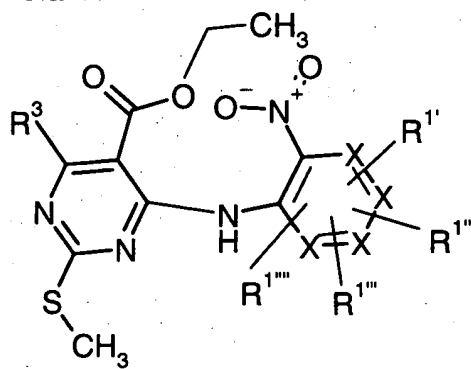


em que todos os radicais têm o significado indicado acima, é reagido com um composto da fórmula VII



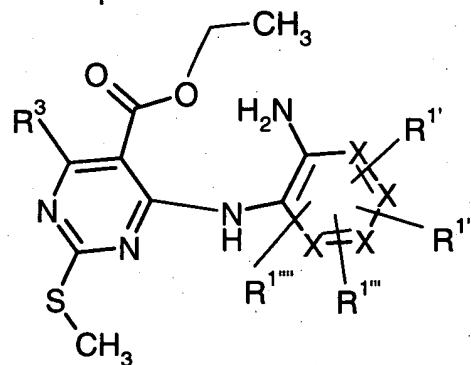
VII,

em que todos os radicais têm os significados indicados acima, para fornecer um composto da fórmula VI



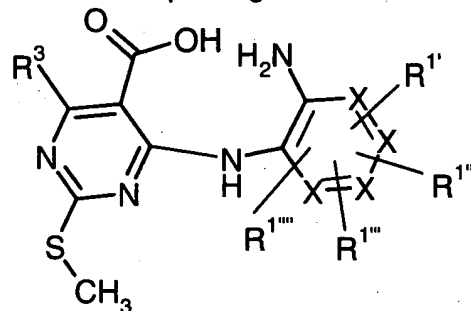
VI,

5 que é reduzido em um composto da fórmula V



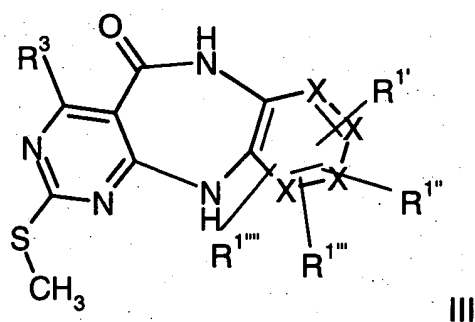
V,

que é então saponificado na etapa seguinte em um composto da fórmula IV

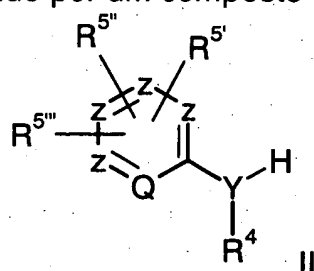


IV

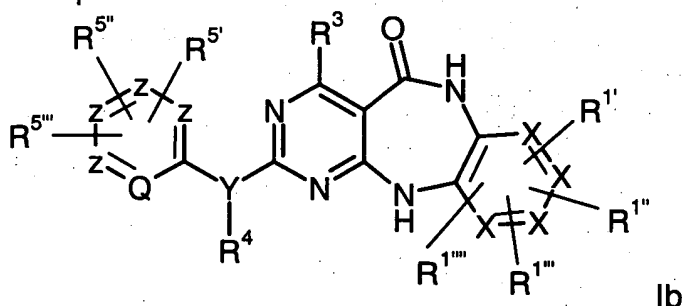
que é ciclizado também em uma diazepinona da fórmula III



que, após um aumento na reatividade do tioéter, por exemplo, por oxidação em uma sulfona, é substituído por um composto da fórmula II



fornecendo um composto da fórmula Ib



que é finalmente, se os radicais $R^{2'}$, $R^{2''}$ têm um significado diferente de H, convertido em um composto da fórmula I, e uma base ou ácido da fórmula I é opcionalmente convertido em um de seus sais.

8. Compostos de acordo com uma ou mais das reivindicações 1 a 6 e/ou sais fisiologicamente aceitáveis, derivados, solvatos e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as relações, como medicamentos.

9. Medicamentos que compreendem pelo menos um composto como definido em uma ou mais das reivindicações 1 a 6 e/ou sais fisiologicamente aceitáveis, derivados, solvatos e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as relações, e opcionalmente excipientes e/ou adjuvantes.

10. Medicamentos que compreendem pelo menos um composto

como definido em uma ou mais das reivindicações 1 a 6 e/ou sais fisiologicamente aceitáveis, derivados, solvatos e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as relações, e pelo menos um outro ingrediente ativo de medicamento.

5 11. Conjunto (kit) que consiste em embalagens separadas de
a) uma quantidade eficaz de um composto como definido em uma ou mais das reivindicações 1 a 6 e/ou sais fisiologicamente aceitáveis, derivados, solvatos e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as relações, e

10 b) uma quantidade eficaz de um outro ingrediente ativo de medicamento.

12. Compostos de acordo com uma ou mais das reivindicações 1 a 6 e sais fisiologicamente aceitáveis, derivados, solvatos e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as relações, como ativadores ou inibidores de cinases, em particular tirosina cinases.

15 13. Compostos de acordo com uma ou mais das reivindicações 1 a 6 e sais fisiologicamente aceitáveis, derivados, solvatos e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as relações, como inibidores da serina/treonina cinase PDK1.

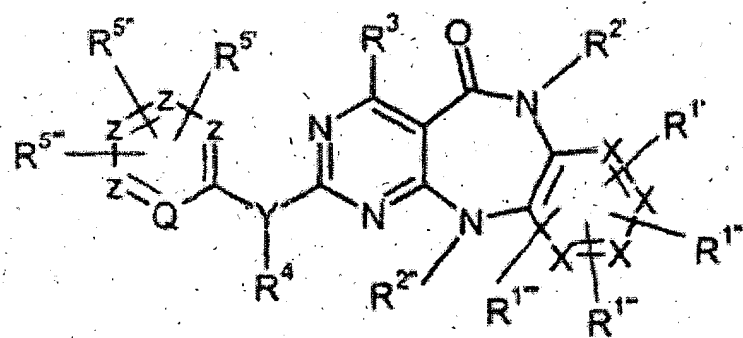
20 14. Uso de compostos como definido em uma ou mais das reivindicações 1 a 6 e/ou sais fisiologicamente aceitáveis, derivados, solvatos e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as relações, para a preparação de um medicamento para a profilaxia ou tratamento de doenças em que a inibição da serina/treonina cinase PDK1 resulta
25 em uma melhora no quadro clínico.

15. Uso de compostos como definido em uma ou mais das reivindicações 1 a 6, e/ou sais fisiologicamente aceitáveis, derivados, solvatos e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as relações, para a preparação de um medicamento para a profilaxia ou tratamento de câncer, crescimento de tumor, angiogênese de tumor, arteriosclerose, retinopatia diabética e doenças inflamatórias.

16. Uso de compostos como definido em uma ou mais das rei-

- vindicações 1 a 6 e/ou sais fisiologicamente aceitáveis, derivados, solvatos e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as relações, para a preparação de um medicamento para a profilaxia ou tratamento de câncer de mama, câncer de próstata, câncer colorretal, câncer de pulmão de célula pequena, câncer de pulmão de célula não-pequena, mieloma múltiplo e carcinoma de célula renal, glioblastoma e carcinoma endometrial.
- 5

PI 0620090-S



(II)

RESUMO

Patente de Invenção: "DIAZEPINONAS".

A presente invenção refere-se a compostos da fórmula (I), para a preparação e uso dos mesmos para a preparação de um medicamento
5 para o tratamento de doenças, em particular tumores e/ou doenças no desenvolvimento ou curso das quais as cinases estão envolvidas.